

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN RELACIONADA  
CON EL CATÉTER**

**PROPUESTAS DE MODIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES  
INTERNACIONALES**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**María Guembe Ramírez**

**Director:**

**Emilio Bouza Santiago**

**Madrid, 2010**

**ISBN: 978-84-693-7634-8**

**© María Guembe Ramírez, 2010**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN RELACIONADA CON EL  
CATÉTER. PROPUESTAS DE MODIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES  
INTERNACIONALES**



**TESIS DOCTORAL**

**MARÍA GUEMBE RAMÍREZ**

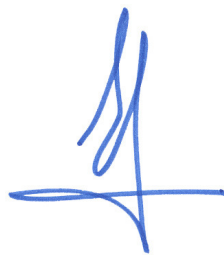
**MADRID, 2010**

**El Prof. D. Emilio Bouza Santiago, Jefe del Servicio de Microbiología Clínica y de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Gregorio Marañón y Catedrático de Microbiología de la Universidad Complutense de Madrid**

**CERTIFICA:**

**Que el trabajo titulado "Diagnóstico Microbiológico de la Infección Relacionada con el Catéter. Propuestas de Modificación de las Recomendaciones Internacionales" ha sido llevado a cabo bajo mi dirección por Dña. María Guembe Ramírez y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del grado de Doctor. Se trata de un estudio que examina dos aspectos que figuran como "temas no resueltos" por las Recomendaciones Internacionales de Manejo de la Infección relacionada con catéteres vasculares y que a mi juicio resuelven dichas dudas.**

**Para que conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado.**



**Prof. D. Emilio Bouza Santiago**

**Madrid 15 de noviembre de 2009.**

*“Comienza a manifestarse la madurez cuando sentimos que nuestra preocupación es mayor por los demás que por nosotros mismos”.*

Albert Einstein



# DEDICATORIA

**A mi familia por su cariño y apoyo**

# **AGRADECIMIENTOS**

*Diagnóstico Microbiológico de la Infección Relacionada con el Catéter. Propuestas de Modificación de las Recomendaciones Internacionales*, ha sido posible gracias al esfuerzo y al trabajo de muchas personas. Por ello quiero expresar mis sinceros agradecimientos:

Al **Dr. Emilio Bouza**, por su inestimable ayuda en la metodología aplicada y por su apoyo durante la realización de este estudio.

A la **Dra. Marta Rodríguez-Créixems** por su cooperación en la recogida de datos.

A **Luis Alcalá** por su gran apoyo científico y personal en el diseño y en la elaboración de la parte estadística de este trabajo.

A **Alfonso Pérez-Parra** por su ayuda y colaboración incondicional.

A todas las personas que trabajan en Recogida y Procesamiento de muestras, por sus tantas horas de colaboración.

Al **Dr. Pablo Martín-Rabadán** por su cooperación y apoyo.

Al resto de **adjuntos, residentes y becarios** del Servicio de Microbiología por su amistad y apoyo diarios hasta la culminación de este trabajo.

# ÍNDICE

## **1. INTRODUCCIÓN .....2**

### **1.1. RECUERDO HISTÓRICO SOBRE LA UTILIZACIÓN DE CATÉTERES VASCULARES ..... 2**

### **1.2. TIPOS DE CATÉTERES VASCULARES ..... 5**

### **1.3. DEFINICIONES DE INFECCIONES ASOCIADAS A CATÉTERES..... 8**

#### **1.3.1. Colonización local de catéter ..... 8**

#### **1.3.2. Flebitis..... 8**

#### **1.3.3. Infección del punto de entrada ..... 8**

#### **1.3.4. Infección del túnel ..... 9**

#### **1.3.5. Infección clínica de punto de entrada o del túnel subcutáneo..... 9**

#### **1.3.6. Infección del bolsillo en pacientes con reservorio ..... 9**

#### **1.3.7. Bacteriemia o fungemia asociada al líquido de infusión..... 9**

#### **1.3.8. Bacteriemia o fungemia asociada al catéter..... 9**

### **1.4. ETIOPATOGENIA..... 10**

#### **1.4.1. Etiología de las infecciones asociadas a catéteres venosos centrales . 11**

1.4.2. Vías de infecciones de catéteres .....	13
1.4.3. Patogenia de las infecciones asociadas a catéteres venosos centrales. Factores determinantes .....	14
<b>1.5. FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>1.6. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS .....</b>	<b>20</b>
1.6.1. Métodos diagnósticos microbiológicos manteniendo el catéter.....	20
a) Cultivos “superficiales” semicuantitativos .....	21
b) Cultivo y tinciones de sangre aspirada por el catéter.....	24
c) Técnicas basadas en el diferencial de tiempo de los hemocultivos ....	26
d) Examen mediante cepillado endoluminal.....	28
1.6.2. Procedimientos de diagnóstico microbiológico realizados sobre catéteres retirados .....	29
a) Cultivo cualitativo de la punta del catéter.....	29
b) Cultivo semicuantitativo de la punta del catéter .....	30
c) Cultivo cuantitativo de la punta de catéter .....	32
d) Técnicas de diagnóstico rápido de infección relacionada con el catéter .....	35

1.6.3. Nuevas técnicas diagnósticas .....	37
a) Microscopía electrónica .....	37
b) Identificación de los microorganismos aislados: Tipado molecular.....	37
<b>1.7. ENFOQUE GENERAL DEL TRATAMIENTO Y LAS COMPLICACIONES.....</b>	<b>38</b>
1.7.1. Tratamiento antimicrobiano sistémico .....	39
a) Tratamiento empírico .....	39
b) Tratamiento etiológico.....	39
1.7.2. “Antibiotic lock therapy” o técnica del cierre .....	41
1.7.3. “Ethanol lock therapy” o técnica del cierre con alcohol .....	42
<b>1.8. ¿CUÁLES SON LAS MEDIDAS PROFILÁCTICAS MÁS RELEVANTES Y APLICABLES? .....</b>	<b>42</b>
1.8.1. Nuevas conexiones y nuevos catéteres .....	43
<b>1.9. CARENCIAS DE LA LITERATURA E HIPÓTESIS DE TRABAJO .....</b>	<b>45</b>
1.9.1. ¿Se deben cultivar todas las puntas de catéter que llegan al laboratorio de Microbiología? .....	46



1.9.2. ¿Pueden conservarse, sin detrimento de su rendimiento, los catéteres de pacientes no bacteriémicos? .....	46
1.9.3. ¿Cuál es el impacto clínico y el ahorro en carga de trabajo que podría suponer cultivar sólo las puntas de catéteres de pacientes bacteriémicos? ...	47
1.9.4. En el estudio de sospecha de BRC en la que se pretende conservar la vía, ¿de cuántas luces debe obtenerse sangre para cultivo en catéteres multi-luces?.....	48

## **2. OBJETIVOS .....50**

## **3. ¿PUEDEN CONSERVARSE, SIN DETRIMENTO DE SU RENDIMIENTO MICROBIOLÓGICO, LOS CATÉTERES DE PACIENTES NO BACTERIÉMICOS?.....52**

### **3.1. MATERIAL Y MÉTODOS..... 52**

3.1.1. Características del centro.....	52
3.1.2. Diseño del estudio.....	53
3.1.3. Obtención de datos .....	54
3.1.4. Obtención de muestras .....	54

a) Punta de catéter retirada para cultivo .....	54
b) Muestra de sangre periférica .....	55
c) Examen e interpretación del cultivo semicuantitativo.....	57
d) Procesamiento de los hemocultivos.....	59
e) Identificación de microorganismos aislados.....	64
3.1.5. Criterios de interpretación .....	65
3.1.6. Aleatorización de las muestras .....	65
3.1.7. Procedimiento de randomización .....	65
3.1.8. Estudio del efecto de la refrigeración sobre la cinética de la carga microbiana.....	66
3.1.9. Estudio del ahorro tras la refrigeración .....	68
3.1.10. Estrategia del análisis .....	68
<b>3.2. RESULTADOS.....</b>	<b>70</b>
3.2.1. Carga de trabajo .....	70
a) Ingresos y muestras recibidas en el laboratorio de Microbiología durante el periodo de estudio.....	70
b) Catéteres colonizados .....	70

c) Estimación de la carga de trabajo producida por los catéteres en el laboratorio de Microbiología .....	70
d) Porcentaje de catéteres monomicrobianos y polimicrobianos .....	71
e) Distribución de los catéteres por tipos de servicios .....	72
3.2.2. Datos de la evaluación de la refrigeración de catéteres.....	72
a) Tamaño muestral .....	72
b) Características de los grupos de aleatorización.....	73
c) Especies aisladas en cada grupo.....	75
d) Análisis del efecto de la refrigeración sobre la pérdida de la significación de los catéteres y de la carga microbiana en cada grupo...	77
e) Análisis del impacto de los 6 días de refrigeración en el cuidado de los pacientes.....	79
f) Análisis del ahorro en tiempo y coste del procesamiento de puntas de catéter en el laboratorio tras la refrigeración .....	83
<b>3.3. DISCUSIÓN .....</b>	<b>85</b>

## **4. ¿CUÁL ES EL IMPACTO CLÍNICO Y EL AHORRO EN CARGA DE TRABAJO QUE PODRÍA SUPONER CULTIVAR SÓLO LAS PUNTAS DE CATÉTERES DE PACIENTES BACTERIÉMICOS?.....90**

### **4.1. MATERIAL Y MÉTODOS..... 91**

4.1.1. Características del centro..... 91

4.1.2. Diseño del estudio..... 91

4.1.3. Obtención de datos ..... 91

4.1.4. Obtención de muestras ..... 92

4.1.5. Criterios de interpretación ..... 92

4.1.6 Aleatorización de las muestras ..... 92

4.1.7. Procedimiento de randomización y protocolo de envío de la información del cultivo de la punta de catéter..... 92

4.1.8. Análisis de datos y medida de variables finales ..... 94

### **4.2. RESULTADOS..... 96**

4.2.1. Carga de trabajo .....	96
a) Ingresos y muestras recibidas en el laboratorio de Microbiología durante el periodo de estudio.....	96
b) Catéteres colonizados .....	97
c) Estimación de la carga de trabajo producida por los catéteres.....	97
d) Porcentaje de catéteres monomicrobianos y polimicrobianos .....	98
e) Distribución de los catéteres por tipos de servicios .....	98
4.2.2. Datos de la comparación del impacto clínico de dos paquetes de medidas para el cultivo de catéteres en pacientes con sospecha de bacteriemia relacionada con el catéter.....	99
a) Tamaño muestral .....	99
b) Características demográficas, evolutivas y microbiológicas de toda la población.....	99
c) Comparación de resultados en pacientes bacteriémicos o fungémicos .....	102
d) Comparación de resultados en pacientes no bacteriémicos o fungémicos.....	104
e) Impacto en carga de trabajo y costes .....	107
<b>4.3. DISCUSIÓN .....</b>	<b>110</b>

## **5. EN EL ESTUDIO DE SOSPECHA DE BRC EN LA QUE SE PRETENDE CONSERVAR LA VÍA, ¿DE CUÁNTAS LUCES DEBE OBTENERSE SANGRE PARA CULTIVO EN CATÉTERES MULTI-LUCES? .....116**

### **5.1. MATERIAL Y MÉTODOS..... 116**

5.1.1. Características del centro..... 116

5.1.2. Diseño del estudio..... 117

5.1.3. Obtención de datos ..... 117

5.1.4. Obtención de muestras ..... 117

5.1.5. Criterios de interpretación ..... 117

5.1.6 Aleatorización de las muestras ..... 118

### **5.2. RESULTADOS..... 120**

5.2.1. Tamaño muestral ..... 120

5.2.2. Características de la población estudiada..... 120

5.2.3. Especies aisladas ..... 121

5.2.4. Catéteres de dos luces.....	122
5.2.5. Catéteres de tres luces .....	123
<b>5.3. DISCUSIÓN .....</b>	<b>124</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>129</b>
<b>7. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>132</b>
<b>8. ANEXOS.....</b>	<b>164</b>

# 1. INTRODUCCIÓN



# 1. INTRODUCCIÓN

La utilización de catéteres venosos centrales (CVCs) de corta duración se ha convertido en una práctica indispensable en el tratamiento de los pacientes hospitalizados, principalmente en aquellos críticamente enfermos ingresados en los servicios de medicina intensiva. Ello proporciona notables beneficios, puesto que permite la administración de grandes volúmenes de fluidos, nutrición parenteral y medicación, pero puede acompañarse de complicaciones graves, entre las que destaca con diferencia la infección.

La Infección Relacionada con el Catéter (IRC) incluye tres entidades: colonización/infección del catéter, infección del punto de entrada y la Bacteriemia Relacionada con el Catéter (BRC). De todas ellas es, sin duda, la BRC la entidad de mayor trascendencia, por la gravedad y posible impacto sobre el pronóstico de los pacientes. La literatura tiene numerosas referencias sobre el tema, lo que da idea de la morbimortalidad que dichas complicaciones comportan [1-3].

## 1.1. RECUERDO HISTÓRICO SOBRE LA UTILIZACIÓN DE CATÉTERES VASCULARES

La introducción de los catéteres plastificados en 1945 [4] significó, sobre todo, un importante avance que mejoró sustancialmente el manejo de los pacientes. Anteriormente Wren, Bernard y Lister habían intentado la canulación en animales.

En el presente siglo, se producen en Alemania los primeros intentos de acceder tanto a la circulación arterial como a la venosa en el ser humano. Utilizando una

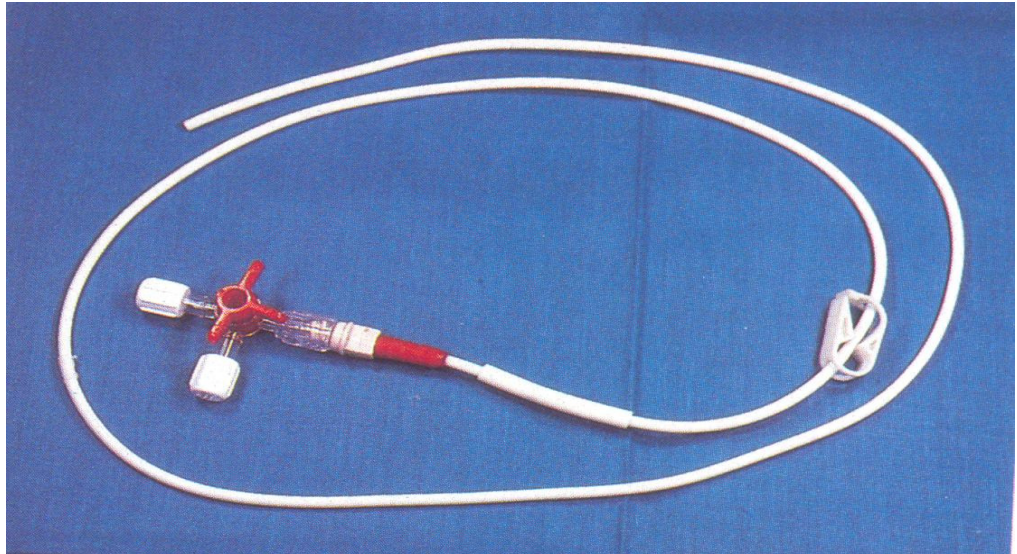
cánula por vía femoral, Bleichroeder, en 1912, infundió quimioterapia en la bifurcación aórtica de una mujer que padecía sepsis puerperal, con el objetivo de administrar el fármaco lo más cerca posible del órgano afectado. En 1929, Forssmann [5] introdujo un catéter en su propio corazón y confirmó su posición mediante la radiología, valiéndose posteriormente de tal técnica para infundir glucosa, epinefrina y estrofantina a una mujer que padecía una peritonitis.

La introducción masiva de las cánulas endovasculares en la monitorización, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes surge tras la Segunda Guerra Mundial y constituye una de las bases más firmes del desarrollo médico en los últimos años.

La introducción de los materiales plásticos, como el polivinilo, dio origen a una nueva era y desde entonces la síntesis de nuevos compuestos plásticos (teflón, poliuretano) ha reducido el número de complicaciones y ha permitido aumentar el número de las indicaciones clínicas de la canulación. Posteriormente, se introdujo la silicona en la fabricación de catéteres, y este hecho marca un nuevo hito en el desarrollo de estos dispositivos. La aportación más importante es la disminución del riesgo de sufrir flebitis y trombosis asociadas al uso de catéteres, ya que presenta un escaso poder flebitogénico y trombogénico, y además presenta una menor adherencia.

En la década de los setenta aparecieron los catéteres tipo Broviac y Hickman [6, 7] (Fig. 1), cuya particularidad reside en que son implantados en grandes venas centrales después de recorrer un trayecto subcutáneo.

En esta misma década aparecieron los catéteres tipo Swan- Ganz [8], de múltiples luces, que permiten la realización de determinaciones hemodinámicas.



**Figura 1. Catéter de silicona tipo Hickman**

Ya en la década de los ochenta-noventa [9-13], la utilización de catéteres de dos y tres luces se generalizó (Fig. 2). En este período aparecieron los catéteres de silicona conectados a un reservorio subcutáneo, que facilitan el manejo y la administración de tratamientos parenterales.



Figura 2. Catéter bilumen y trilumen

## 1.2. TIPOS DE CATÉTERES VASCULARES

Los catéteres pueden clasificarse según diversas características, como se muestra en la tabla 1.

### Tabla 1. Tipos de catéteres: terminología

#### Según su duración:

- \* Corta/media duración: menos de 30 días
- \* Larga duración: más de 30 días

#### Según el lugar de inserción:

- \* Yugular
- \* Subclavia

- \* Femoral
- \* Periférico
- \* Catéter central insertado periféricamente

**Según su trayecto en piel:**

- \* No tunelizado
- \* Tunelizado

**Según revestimiento del catéter:**

- \* Impregnado con heparina
- \* Impregnado con antisépticos
- \* Impregnado con antibióticos

**Según el número de luces:**

- \* Una luz
- \* Dos luces
- \* Tres o más luces

Según el vaso en el que está insertado los dispositivos intravasculares pueden dividirse en dos amplias categorías: los usados para acceso vascular de corta permanencia (temporales) y los de larga duración (permanentes). En la tabla 2 se muestra esta clasificación.

Tabla 2. Tipos de catéteres

Tipo de catéter intravascular	Comentarios
Catéter venoso periférico	Generalmente insertado en la vena del antebrazo o en la mano; el dispositivo intravascular de corta duración más utilizado.
Catéter arterial periférico	Utilizado para corta duración; se usa comúnmente para monitorizar el estado hemodinámico y para la determinación de gases en sangre en pacientes críticos, el riesgo de BRC puede ser similar a los CVCs.
Catéter Midline	Catéter periférico (tamaño, 7,6-20,3 cm) insertado en la fosa antecubital, en la vena basilíca proximal o en la vena cefálica; pero no ingresan en las venas centrales. Están asociados con bajas tasas de infección comparados con los CVCs.
CVC de corta duración	El CVC más comúnmente usado, causante de la mayoría de las BRC.
Catéter pulmonar arterial	Insertado a través de un introductor de teflón con una media de duración de 3 días.
Catéter central insertado periféricamente	Son una alternativa a la cateterización de las venas subclavia o yugular, se colocan en la vena cava superior, a través de las venas cefálica y basilíca del espacio antecubital. Tienen el mismo riesgo de infección que los CVCs en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos.
CVC de larga duración	CVC implantado quirúrgicamente (Hickman, Broviac, catéter Groshong) con salida por la piel de la porción tunelizada. Utilizado para facilitar el acceso vascular a pacientes que requieren quimioterapia prolongada, terapia de infusión en domicilio o hemodiálisis.
Dispositivo totalmente implantable	Un reservorio subcutáneo accede al cuello a través de la piel intacta, asociado con bajos índices de infección.
Sistema de monitorización de presión	Se usa junto con los catéteres arteriales; se asocia tanto con bacteriemias nosocomiales epidémicas como endémicas.

Nota: CVC: Catéter Venoso Central; BRC: Bacteriemia Relacionada con el Catéter.

### 1.3. DEFINICIONES DE INFECCIONES ASOCIADAS A CATÉTERES

Las definiciones incluidas en las pautas actuales de las Guías de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de la IRC son [14]:

#### 1.3.1. Colonización local de catéter

Aislamiento significativo de  $\geq$  microorganismo en la punta del catéter, segmento subcutáneo, o en la conexión por cultivo semicuantitativo o cuantitativo.

#### 1.3.2. Flebitis

Induración o eritema con calor y dolor en el trayecto de la vena cateterizada o recientemente cateterizada.

#### 1.3.3. Infección del punto de entrada

Clínicamente documentada: Eritema, induración y/o dolor  $>2$  cm del punto de entrada del catéter, probablemente asociada con otros signos y síntomas de infección como fiebre y salida de material purulento del punto de entrada, con/sin bacteriemia concomitante.

Microbiológicamente documentada: Crecimiento de  $\geq$  microorganismo en el exudado del punto de entrada del catéter, con/sin bacteriemia concomitante.

**1.3.4. Infección del túnel**

Dolor, eritema y/o induración >2 cm del punto de entrada del catéter a través del trayecto subcutáneo del catéter tunelizado (Hickman o Broviac) con o sin bacteriemia concomitante.

**1.3.5. Infección clínica de punto de entrada o del túnel subcutáneo**

Eritema, dolor o induración de los tejidos que envuelven a un catéter tunelizado (Hickman o Broviac) a lo largo de más de 2 cm del punto de entrada en ausencia de bacteriemia o fungemia.

**1.3.6. Infección del bolsillo en pacientes con reservorio**

Infección del fluido del bolsillo subcutáneo del dispositivo totalmente implantable, generalmente asociado con dolor, eritema y/o induración sobre el bolsillo; ruptura espontánea y drenaje, o necrosis de la piel que cubre el reservorio, con o sin bacteriemia concomitante.

**1.3.7. Bacteriemia o fungemia asociada al líquido de infusión**

Aislamiento del mismo microorganismo en el líquido de infusión y en el hemocultivo extraído percutáneamente, sin otro foco identificable de infección.

**1.3.8. Bacteriemia o fungemia asociada al catéter**

La presencia de  $\geq 1$  hemocultivo positivo obtenido por vía periférica, en un paciente con un catéter intravascular con manifestaciones clínicas de infección (fiebre,



escalofríos, y/o hipotensión) sin otro foco aparente de infección excepto el catéter.

Uno de los siguientes criterios debe estar presente:

- Crecimiento de  $\geq 15$  u.f.c/placa en cultivo semicuantitativo o  $\geq 100$  u.f.c/segmento de catéter en los cultivos cuantitativos. Aislamiento del mismo microorganismo (especie, antibiograma y genotipo) de un cultivo semicuantitativo o cuantitativo de un segmento de catéter intravascular y en, al menos, un hemocultivo periférico.
- Hemocultivos cuantitativos simultáneos (a través de catéter venoso central/venopunción periférica) con una razón de  $\geq 3/1$ .
- Período de tiempo de positividad superior a 2 horas entre el hemocultivo obtenido por el CVC y el obtenido por venopunción periférica.

### 1.4. ETIOPATOGENIA

Las IRC constituyen una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados. En los Estados Unidos se producen alrededor de 100.000 casos de BRC, de las que alrededor del 90% se originan en CVCs [15]. La mortalidad atribuible a las infecciones asociadas al uso de CVC varía del 14-28% y el coste adicional se estima en un rango de 29.000 dólares por episodio.

Además de las prácticas habituales de cuidados de inserción y mantenimiento de los catéteres, siguiendo protocolos estrictos, muchos de los esfuerzos actuales van dirigidos a la fabricación de catéteres que impidan la colonización por microorganismos que puedan causar, posteriormente, una infección local o

sistémica. Para el diseño de este tipo de dispositivos es esencial avanzar en el conocimiento de la patogenia, más allá del conocimiento de los microorganismos involucrados y de las vías de acceso hasta el catéter.

### 1.4.1. Etiología de las infecciones asociadas a catéteres venosos centrales

Los microorganismos que producen con más frecuencia las infecciones asociadas a CVC son aquellos cuyo hábitat natural es la piel. Prácticamente el 60% de los casos están producidos por diferentes especies de *Staphylococcus*, perteneciendo el 5-15% de los casos a *Staphylococcus aureus*. *Enterococcus* spp. está aumentando en los últimos años como agente causal de este tipo de infecciones. Otros microorganismos involucrados son los bacilos gram-negativos y diferentes especies del género *Candida* (Fig.3). Un factor esencial a la hora de valorar la etiología de las IRC es observar la técnica utilizada para llegar al diagnóstico, pues frecuentemente se incluyen muchos microorganismos que, estando colonizando el catéter, no se demuestra que sean los causantes de las infecciones asociadas a su uso. En la tabla 3 se observan los microorganismos aislados en puntas de catéter correspondientes a 132 países de la Unión Europea tras un corte de prevalencia realizado en el año 2001. En ella destaca el papel relevante de *Staphylococcus coagulasa negativo* (SCN) con una incidencia del 51,5%.

La etiología de la BRC incluye entre otros: SCN, *S. aureus*, *Enterococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp., Enterobacterias, *Pseudomonas* spp., *S. maltophilia* y hongos, especialmente levaduras del género *Candida*.

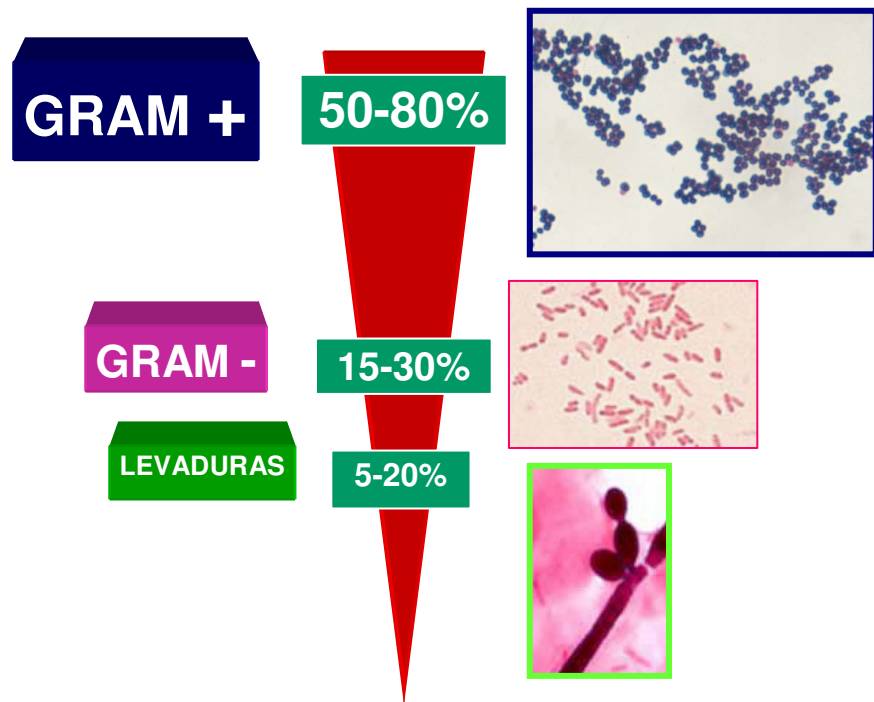


Figura 3. Distribución global de microorganismos

Tabla 3. Microorganismos aislados en puntas de catéter de países de la UE

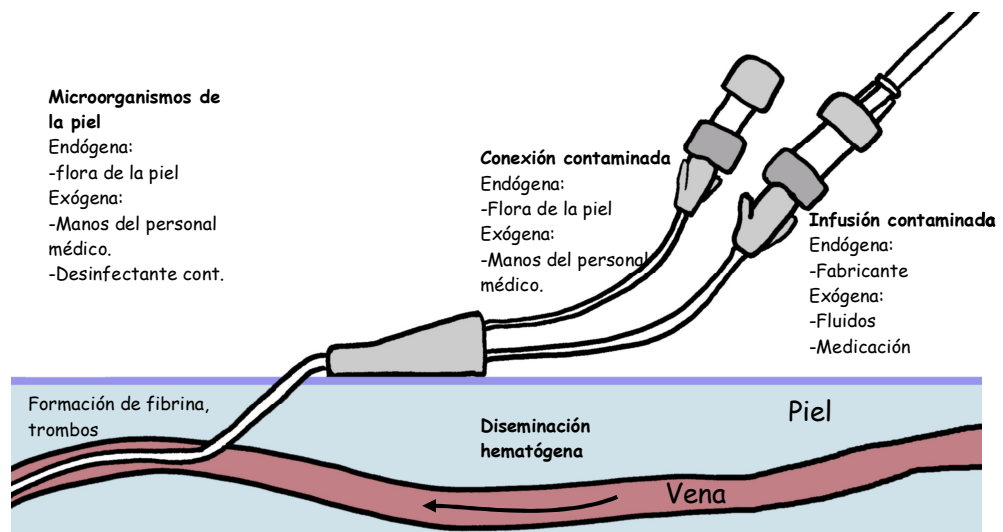
Microorganismo	Nº (%)
SCN	68 (51,5)
<i>Candida</i> spp.	12 (9,1)
<i>S. aureus</i>	8 (6,1)
<i>Pseudomonas</i> spp.	7 (5,3)
<i>Enterobacter</i> spp.	6 (4,5)
<i>Enterococcus</i> spp.	6 (4,5)
<i>Acinetobacter</i> spp.	5 (3,8)
<i>Klebsiella</i> spp.	5 (3,8)
<i>Proteus</i> spp.	4 (3)
<i>E. coli</i>	3 (2,3)
<i>Corynebacterium</i> spp.	2 (1,5)
Otros	6 (4,5)

SCN, *Staphylococcus coagulasa-negativo*.

### 1.4.2. Vías de infecciones de catéteres

La vía que utilizan los microorganismos para alcanzar la superficie del catéter ha permanecido constante a lo largo de los años (Fig. 4).

- Los microorganismos migran desde la piel hasta alcanzar la superficie intravascular del catéter a través del manguito de fibrina extraluminal que se constituye tras la inserción del catéter [16]. Los catéteres de corta duración (<30 días), se colonizan por microorganismos de la piel en un 70-90% de los casos [17-19].



**Figura 4. Vías de infecciones de los catéteres**

- Contaminación del catéter en el momento de la inserción debido a técnicas asépticas inadecuadas [20].

- Contaminación de las conexiones del catéter, que contribuyen sustancialmente a la colonización intraluminal en los catéteres de larga duración (10-50%) [21-23].
- Diseminación hematógena desde un foco a distancia, en el 3-10% de los casos [24].
- Raramente, uso de fluidos contaminados (3%) [25].

### **1.4.3. Patogenia de las infecciones asociadas a catéteres venosos centrales.**

#### **Factores determinantes**

Con independencia de la vía utilizada por los microorganismos que colonizan el catéter intravascular, existen una gran cantidad de factores que van a determinar el desarrollo posterior de una infección. Entre ellos destaca la especial capacidad de algunos microorganismos para producir este tipo de infecciones. Esta capacidad va a depender de la interacción que se produce entre el microorganismo, el biomaterial, normalmente polimérico o plástico y los mecanismos de defensa del huésped. Un cuarto factor que interviene en la patogenia y, posiblemente en el pronóstico de estas infecciones, es la actividad de los antimicrobianos frente a bacterias que colonizan la superficie de un catéter. Finalmente, cabría destacar que este fenómeno adquiere especial importancia en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), donde existe normalmente una elevada población de bacterias multirresistentes, que pueden adquirir especial protagonismo en la patogenia de estas infecciones.

El primer paso en la colonización de la superficie de un biomaterial por un microorganismo lo constituye el proceso de adherencia bacteriana. La adhesión inicial de una bacteria a una superficie plástica depende, en primera instancia, de la naturaleza del biomaterial. La cinética del proceso va a estar modulada por numerosos factores ambientales. El contacto inicial de una bacteria y la superficie de un catéter plástico está mediado por interacciones de naturaleza fisicoquímica, entre las que destacan las fuerzas de Van der Waals, las interacciones electrostáticas e hidrofóbicas [26, 27].

La correlación entre la hidrofobicidad bacteriana y la adherencia de *S. epidermidis* a biomateriales hidrofóbicos ha sido demostrada en diferentes estudios [26]. Muchas bacterias tienen componentes en su superficie de naturaleza hidrofóbica. La mayoría de los biomateriales plásticos utilizados para la fabricación de catéteres intravasculares son, igualmente, de naturaleza hidrofóbica para permitir un flujo normal de líquidos, característica que en principio favorece las primeras fases de adherencia de determinados microorganismos. Esta adhesión inicial de las bacterias, que es inespecífica y reversible, es seguida por un proceso de adherencia bacteriana, mediada por un sistema adhesina-receptor, que fija al microorganismo de manera irreversible a la superficie del biomaterial. La mayoría de los *Staphylococcus* pueden expresar en su superficie diferentes adhesinas que pueden reconocer a diferentes componentes tisulares o séricos del huésped. Entre los componentes del huésped, que facilitan la adherencia de *S. aureus*, se incluyen diferentes proteínas y glucoproteínas del plasma y del tejido conectivo.

Entre todas ellas destaca, por su importancia, la fibronectina, seguida del fibrinógeno y la fibrina [28]. Otras sustancias, que pueden actuar como receptores de este microorganismo, son el colágeno, la laminina, la vitronectina, la elastina, y el factor de Von Willebrand [28]. La fibronectina es una glucoproteína con múltiples dominios que se encuentra de forma soluble en sangre y en otros tejidos, y de forma insoluble en tejido conectivo y en las superficies celulares. La fibronectina interviene en numerosos procesos de adherencia celular y tisular.

Sin embargo, *S. epidermidis*, el patógeno más prevalente en las IRC, tiene poca afinidad por adherirse a estas proteínas y glucoproteínas séricas, y posee un número de adhesinas significativamente inferior que *S. aureus*. De tal manera, que la adherencia de *S. aureus* a biomateriales plásticos es estimulada por el recubrimiento del mismo con glucoproteínas humanas, mientras que la adherencia de *S. epidermidis* está más mediada por interacciones hidrofóbicas, y disminuye cuando el biomaterial se encuentra recubierto de glucoproteínas. Entre otros factores, la presencia de estas glucoproteínas en la superficie del biomaterial disminuye la naturaleza hidrofóbica de su superficie [29].

La adherencia de *S. aureus* a fibrinógeno está mediada por una proteína denominada proteína de unión a fibrinógeno (Fbe) [30]. Por el contrario, la expresión del gen que codifica Fbe se produce en muy pocas cepas de *S. epidermidis*. La adherencia de *S. aureus* a la fibronectina se produce en un dominio de su fracción amino terminal. De hecho, este dominio se encuentra muy próximo al dominio de unión de la heparina, lo que explica, parcialmente, la inhibición que induce la heparina en la adherencia de esta bacteria. El papel de la fibronectina en la

adherencia de *S. epidermidis* es controvertido. Algunos autores proponen que favorece la adherencia a biomateriales plásticos a través de adhesinas todavía desconocidas.

Una vez adheridos, los microorganismos colonizan la superficie del catéter, constituyendo lo que se conoce con el nombre de biocapa (biofilm) bacteriana (Fig. 5). Para ello, *S. epidermidis* y otras especies de *Staphylococcus* producen grandes cantidades de sustancias extracelulares que recubren y protegen a las bacterias. Esta sustancia extracelular se conoce con el nombre de limo o sustancia mucoide, la cual protege a las bacterias de la acción de los mecanismos de defensa del huésped y de los antimicrobianos, aunque se le han atribuido muchas otras actividades biológicas [31].

La composición de esta sustancia no se conoce con exactitud. Se trata de una matriz polianiónica que cubre las células bacterianas. Existen numerosos estudios dirigidos a evaluar la composición real del limo. Los primeros estudios identificaron una sustancia cuya composición dependía de la composición del medio empleado para el crecimiento de las bacterias, y esos componentes del medio eran los responsables de determinadas actividades biológicas [29]. Los estudios más relevantes sobre la naturaleza del limo son los de Mack et al. [32]. Estos autores distinguen dos fracciones polisacárida I y II que denominan PIA. La fracción central de PIA contiene 1,6-N-acetilglucosamina. La expresión de la producción de PIA está mediada por un gen denominado *ica* [33, 34]. Algunos autores han demostrado que las cepas de *S. epidermidis*, que expresan el gen *ica*, tienen de 3-10 veces mayor capacidad para formar biocapas sobre superficies plásticas.



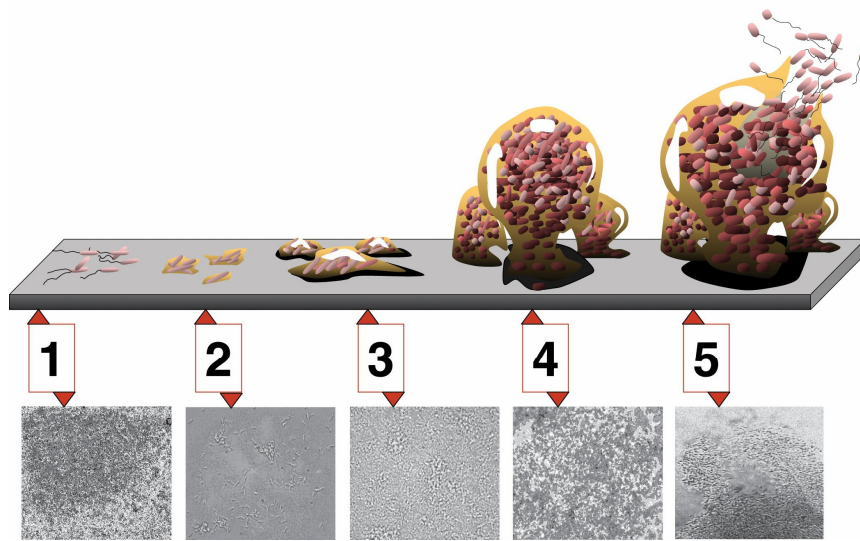


Figura 5. Formación del biofilm

La formación de una biocapa es un fenómeno extraordinariamente complejo y parecen interaccionar muchos otros factores. Estudios recientes le otorgan un papel fundamental al fenómeno denominado *quorum sensing*. Se trata de un sistema de comunicación entre células que utilizan las bacterias para modular muchos procesos entre los que se encuentra la formación de la biocapa [35]. El papel del *quorum sensing* en la formación de biocapas se ha demostrado para el caso de *P. aeruginosa* en infecciones urinarias de pacientes sondados [36]. El conocimiento del papel de este fenómeno en la patogenia de las infecciones estafilocócicas asociadas al uso de CVC permitirá el desarrollo de nuevas estrategias de prevención.

## 1.5. FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN

Existen numerosos factores de riesgo asociados con un incremento significativo de la BRC, un arma potencial es el control y la implantación de medidas estratégicas [37-41]. En la tabla 4 se resume los factores de riesgo y las medidas de control para cada caso.

**Tabla 4. Mayor Control de los factores de riesgo para la BRC.**

Factores de riesgo	Medidas de control
Personal sanitario inexperto <sup>1</sup>	Entrenamiento institucional, monitorización y certificación. Supervisión por profesionales de mayor experiencia.
Sitio de inserción en yugular interna o vena femoral <sup>2</sup>	Vena subclavia preferentemente.
Catéteres multi-luces <sup>3</sup>	Existen discrepancias en cuanto a la relación de mayor incidencia de infección con catéteres multi-luces.
Colocación del catéter utilizando guía <sup>4</sup>	Práctica limitada. Uso de nuevas tecnologías, con catéter recubierto con antisépticos.
Limitar el uso de las barreras de esterilidad <sup>5</sup>	Uso de barreras estériles al máximo.
Alta colonización del sitio de inserción <sup>6</sup>	Uso de clorhexidina para antisepsia cutánea. Uso de crema anti-infectiva en el sitio. Uso de apósitos impregnados con clorhexidina. Uso de nuevas tecnologías.
Contaminación de la luz del catéter <sup>7</sup>	Limitar las manipulaciones de las luces del catéter. Uso de nuevos dispositivos resistentes a la contaminación de la luz.
Utilización de catéter >7 días <sup>8</sup>	Uso de nuevas tecnologías como apósitos impregnados con clorhexidina.
Referencias: <sup>1</sup> [42, 43]; <sup>2</sup> [18, 44-48]; <sup>3</sup> [40, 49-52]; <sup>4</sup> [53-62]; <sup>5</sup> [18, 63, 64]; <sup>6</sup> [65-68]; <sup>7</sup> [64, 69, 70]; <sup>8</sup> [47, 55, 71-74].	

## 1.6. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

### 1.6.1. Métodos diagnósticos microbiológicos manteniendo el catéter

Dos razones explican el intento de mantener catéteres endovasculares incluso en pacientes con sospecha de infección.

Por una parte, el hecho de que más del 70% de los catéteres retirados por sospecha de infección son estériles y, por lo tanto, han sido innecesariamente retirados [75, 76]. Además, la retirada del catéter intravascular puede ser una decisión comprometida en los pacientes críticos, en niños pequeños, en pacientes con acceso difícil al espacio intravascular y en otras circunstancias (Fig. 6).



**Figura 6. Paciente con vía**

Otra razón la sustenta el hecho de que algunos catéteres infectados puedan mantenerse sin necesidad de tratamiento.

Por todo lo anterior, es importante la búsqueda de métodos diagnósticos de IRC que podríamos denominar como “conservadores” y que deben basarse en estrategias que no obliguen a disponer de la punta ni de fragmentos del catéter para su estudio [77-82].

### a) Cultivos “superficiales” semicuantitativos

Este método se basa en la aplicación del conocimiento de las dos vías principales de acceso de los microorganismos a la punta del catéter; la piel circundante al punto de entrada (vía extraluminal) y las conexiones como vías de acceso a una progresión endoluminal. La técnica consiste en la detección de microorganismos en cualquiera de los dos puntos en “recuento significativo” [79] (Fig. 7).



**Figura 7. Cultivos superficiales**

Snydman *et al.* [83] propusieron por primera vez en 1982 la utilización de los cultivos cutáneos para conocer el grado de colonización de las cánulas.

Se acuñó el término de “cultivos superficiales” en un artículo publicado en 1990 que incluyó todo tipo de catéteres [79] y consiste en frotar con una torunda la piel que rodea la puerta de entrada del catéter en un área de aproximadamente 1-2 cm de radio. En la conexión o conexiones se introduce una torunda de alginato (por su menor tamaño) que se hace circular 2 ó 3 veces por el interior de la misma. Ambas torundas deben cultivarse rápidamente sobre placas de agar sangre para su recuento semicuantitativo, extendiéndolas sobre el total de la superficie de las mismas. Se considera que una piel o una conexión son positivas en este recuento semicuantitativo cuando el número de bacterias de una especie determinada es  $\geq 15$  u.f.c/placa. La sensibilidad y especificidad de esta técnica en este estudio fue del 97% y del 68%, respectivamente. Lo más importante del estudio radica en el alto VPN, que asciende al 99%.

Bouza et *al.* demostraron que, en aquellos pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos de cirugía cardíaca, dichos cultivos podían predecir si los CVC's serían la puerta de entrada para que dichos pacientes adquirieran bacteriemia. Para ello hicieron cultivos superficiales del punto de inserción y de las conexiones en el quinto día tras la cirugía, cada 72 horas y a la retirada del catéter. Tras procesar las torundas por técnica semicuantitativa y las puntas de catéter por la técnica de Maki, vieron que de 133 CVC's colonizados, hubo 15 episodios de BRC. El cultivo superficial predijo el 77,4% de todas las bacteriemias con los valores para predecir la colonización y las BRC siguientes: Sensibilidad 83,5% y 100%, Especificidad 67,1% y 64,7% [84].

Por otra parte, Guidet et *al.* aseguraron que los cultivos superficiales de piel son mejores a la hora de predecir la colonización y la infección de CVC's en UCI que los cultivos de las conexiones [85].

Fortún et *al.* [86] han intentado mejorar las deficiencias en el VPP y la especificidad de los cultivos superficiales en un estudio prospectivo sobre 124 catéteres venosos centrales no “tunelizados”. Añadieron a la técnica previa un cultivo del primer segmento subcutáneo del catéter tras tirar hacia el exterior unos 2 cm. La especificidad y el VPP del segmento subcutáneo fueron mejores que los de la piel (94,0% y 88,5%), con lo que la pareja ideal de cultivos superficiales, cuando sea posible retraer algo del catéter, son la conexión y los primeros 2 cm subcutáneos del mismo. Aunque, Raad et *al.* demostraron que el cultivo cuantitativo del segmento subcutáneo del catéter no aporta más rendimiento al diagnóstico y a la identificación de BRC que el cultivo de la punta sola [87].

Por otro lado, existen pocos trabajos que hayan evaluado las tinciones de Gram de los frotis del punto de inserción en la piel y de las conexiones como método rápido y a la vez conservador, en el diagnóstico de BRC [88, 89]. En el estudio de León et *al.* [89] la sensibilidad del Gram fue del 80%, la especificidad del 82%, el VPP del 35% y el VPN del 97%. Una tinción de Gram negativa de los frotis de piel y de las conexiones prácticamente descartaría al catéter como origen de la infección. Aunque el Gram presenta escaso VPP, aporta información inmediata de gran utilidad en los casos en que la tinción es positiva, ya que la visualización de morfotipos concretos puede hacer que el clínico decida modificar la pauta

terapéutica del paciente. Los resultados de dichas tinciones superficiales se confirman a las 24 horas, al examinar los cultivos correspondientes.

### **b) Cultivo y tinciones de sangre aspirada por el catéter**

Estos métodos están basados en la búsqueda de bacterias en la sangre aspirada por un catéter supuestamente infectado, bien realizando tinciones de preparaciones de la misma o bien realizando cultivos, que son comparados con los tomados de sangre periférica no obtenida por catéter [78].

Rusforth et *al.* [90] describieron una nueva técnica en 1993 que consistía en aspirar una muestra de 50  $\mu$ L de sangre del catéter, cuyos hematíes se someten a lisis con suero salino hipotónico. Los leucocitos se sedimentan por centrifugación y se prepara una capa rica en los mismos mediante cito-centrifugación. Las preparaciones se tiñen con naranja de acridina y se examinan al microscopio iluminadas con luz ultravioleta. Se considera una prueba como positiva cuando se ven bacterias. Una segunda preparación, cuando es así, se tiñe con Gram para caracterizar de qué tipo de bacterias se trata. Los autores encuentran esta técnica sensible (87%) y específica (94%) en la población pediátrica en la que la ensayaron.

La tinción de la capa rica en leucocitos ha sido posteriormente validada en adultos por Kite et *al.* [91] en 128 casos con sospecha de IRC, de los que incluyen 112 pacientes en los que logran aspirar la sangre del catéter. En 50 pacientes se confirma el diagnóstico de BRC. La sensibilidad de la tinción de Gram del frotis de leucocitos de la sangre del catéter fue del 96% y la especificidad del 92%, con VPP del 91% y VPN del 97%. Los cultivos cuantitativos de sangre se basan en que el



número de u.f.c/ml de bacterias obtenidas de la sangre a través de un catéter infectado, es mayor que el número de u.f.c/ml en la sangre extraída por una vena periférica del mismo paciente (Fig. 8). Un cociente igual o superior a 3, entre los recuentos de ambos hemocultivos es muy indicativo de BRC [80, 92-98]. Bong et al. [99] estudiaron prospectivamente la sensibilidad de la tinción con naranja de acridina para detectar BRC. El día de sospecha de la BRC se obtuvieron muestras de sangre sacada por los catéteres para la tinción y muestras de

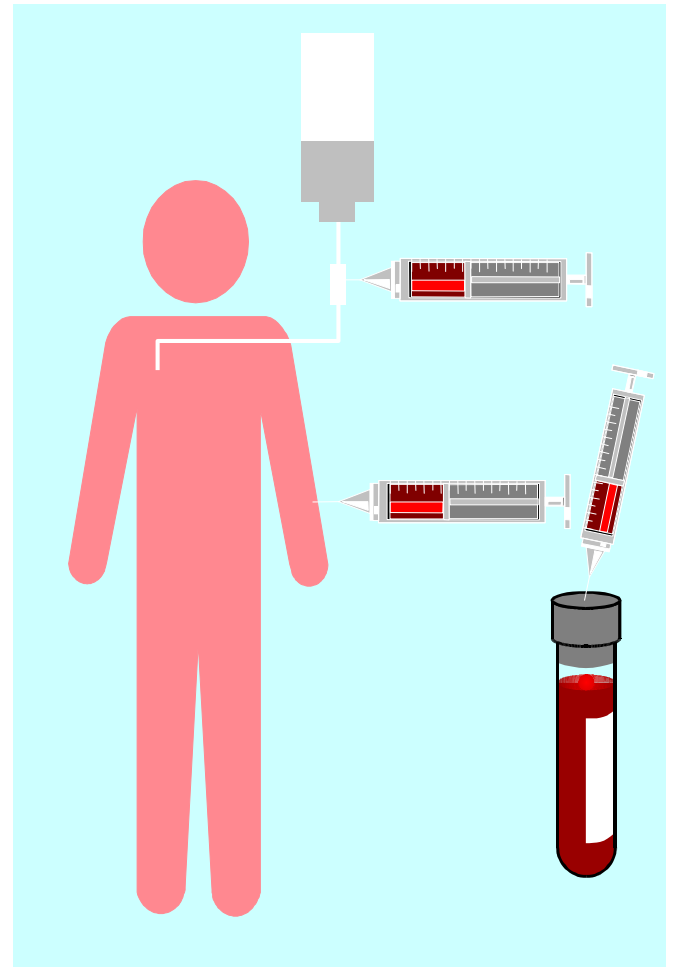


Figura 8. Procedimiento de lisis-centrifugación

sangre periférica para los hemocultivos cuantitativos. Los CVC's con tinción positiva se retiraban inmediatamente para ser cultivados y los de tinción negativa se dejaban. De 50 pacientes con sospecha de BRC, se retiraron 10 CVC's en los pacientes con tinción positiva (20%) y se confirmó la BRC. El coste de realización de la tinción y el reemplazo de los catéteres necesarios era significativamente menor que el coste de retirar y reemplazar los catéteres de forma rutinaria.

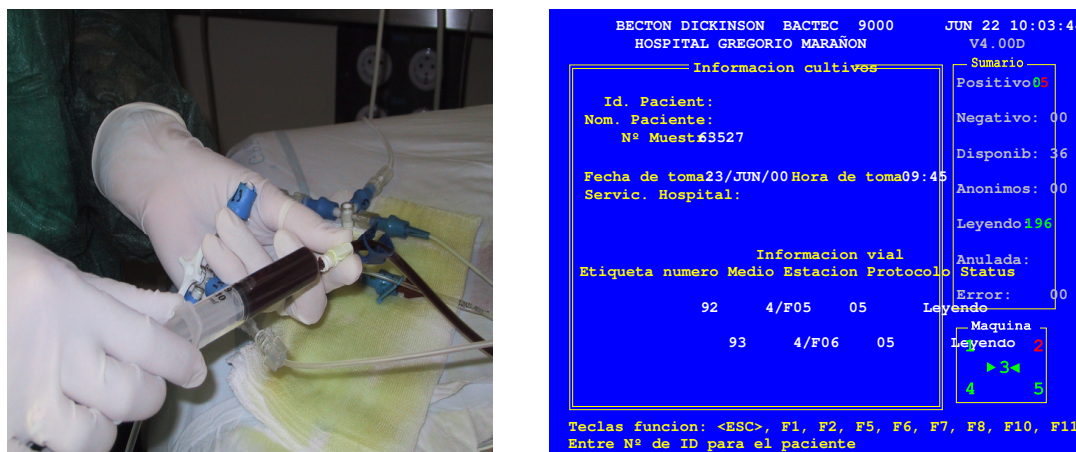
Algunos autores recomiendan que las muestras de sangre del catéter se aspiren por cada una de sus luces. La sensibilidad de este método es del 79-80% y su



especificidad del 94-100% [100]. La sensibilidad, sin embargo, es baja (20%-40%) si no existe bacteriemia detectada periféricamente [101]. Además también se recomienda cultivar las muestras iniciales obtenidas por vía venosa por su mayor sensibilidad [102]. La mayor ventaja de la técnica cuantitativa, realizada mediante el procedimiento de lisis-centrifugación, es que permite el diagnóstico de certeza de IRC en el caso de hemocultivos positivos y evita la retirada innecesaria del catéter en aquellos casos con hemocultivos negativos. Su mayor problema es que requiere la existencia de un reflujo de sangre adecuado y que se trata de un procedimiento muy laborioso y relativamente caro. Los hemocultivos de lisis-centrifugación requieren una atención inmediata por parte del microbiólogo, lo que los hace poco viables en instituciones que no pueden disponer de este servicio las 24 horas diarias. Por ello, se han desarrollado las técnicas basadas en diferencial de tiempo.

### **c) Técnicas basadas en el diferencial de tiempo de los hemocultivos**

Esta técnica utiliza la ventaja de las nuevas máquinas automáticas para la detección de hemocultivos, que determinan el tiempo transcurrido desde la incubación de los frascos hasta el momento en que se detecta un crecimiento significativo [104]. Teóricamente, los hemocultivos que parten de un mayor inóculo bacteriano (los sembrados con sangre obtenida por la luz del catéter) deben tener tiempos de crecimiento más rápidos y sustancialmente distintos de los obtenidos con sangre periférica (Fig. 9).



**Figura 9. Tiempo de positividad de los hemocultivos**

Las diferencias en el tiempo de crecimiento entre hemocultivos simultáneamente tomados por el catéter o por sangre periférica, pueden orientar sobre un origen de la bacteriemia en la punta del catéter. Blot et al. [81, 82] establecen que la diferencia significativa entre las muestras pareadas debe ser al menos de 120 minutos. El método permite el uso de hemocultivos ordinarios cualitativos y no requiere maniobras especiales en el laboratorio para su procesamiento. Muestra una sensibilidad del 94% y una especificidad del 91% en el diagnóstico de BRC y ha sido propuesto para uso rutinario en los hospitales que dispongan de sistemas automatizados.

En otro estudio también francés, este método resultó igualmente válido en 21 pacientes con BRC y 9 pacientes con bacteriemia de otro origen. Los autores establecen el punto de corte óptimo en tres horas o más de diferencia entre los tiempos de cultivo. Con este punto, la sensibilidad es de un 81% y la especificidad del 100% [105]. Sin embargo, las recientes guías para la “Práctica Clínica en el

Diagnóstico y Manejo de las Infecciones Relacionadas con el Catéter” establecen el punto de corte en  $\geq 2$  horas.

Bouza et al. compararon las tres principales técnicas conservadoras (cultivos superficiales semicuantitativos, hemocultivos diferenciales de tiempo de sangre periférica y lisis/centrifugación) para el diagnóstico de BRC sin retirar el catéter. Tuvieron 28 episodios de BRC confirmados, los cuales se detectaron mejor combinando cultivos superficiales semicuantitativos y hemocultivos por vía periférica, dejando el uso de la lisis/centrifugación únicamente como método confirmatorio y más específico [103].

### **d) Examen mediante cepillado endoluminal**

La introducción de un pequeño cepillo propuesta por Markus et al. en 1989, montado sobre una guía metálica, capaz de poder progresar hasta la punta del catéter y frotar el biofilm, parece *a priori* un procedimiento muy adecuado para obtener muestras que pongan de manifiesto la infección de la punta del catéter.

Sin embargo, diversos estudios demuestran su poca utilidad [106]. Catton et al. recomendaban el cepillado endoluminal sólo en aquellos casos donde no es posible obtener la sangre [107].

Actualmente está en desuso debido a las dificultades técnicas que conlleva y al desequilibrio entre el cociente riesgo-beneficio para el paciente.

### 1.6.2. Procedimientos de diagnóstico microbiológico realizados sobre catéteres retirados

Cuando no ha sido posible el diagnóstico de IRC por métodos conservadores, aunque éste se base inicialmente en la sospecha clínica ante signos locales o generales de infección, es necesario la utilización de técnicas microbiológicas que se realicen sobre la punta de catéter retirada para tener un diagnóstico con certeza de IRC [25, 95, 108-118].

Las indicaciones para retirar catéteres endovasculares están recogidas en la tabla 5.

#### **Tabla 5. Indicaciones de retirada inmediata de un catéter ante la sospecha de infección.**

---

Deben retirarse los catéteres que cumplan una o más de las características siguientes:

1. Catéteres de los que ya se puede prescindir.
  2. Catéteres fáciles de sustituir.
  3. Catéteres en pacientes con bacteriemia que persiste pese a tratamiento antimicrobiano correcto.
  4. Catéteres con infección en el túnel subcutáneo.
  5. Catéteres causantes de émbolos pulmonares o en la circulación mayor.
  6. Catéteres causantes de endocarditis.
  7. Catéteres infectados por microorganismos difíciles de erradicar sin retirada de los mismos.
- 

#### **a) Cultivo cualitativo de la punta del catéter**

Es una técnica sencilla, utilizada en muchos laboratorios con anterioridad a 1977. Consiste en cortar, asépticamente, el extremo distal del catéter e introducirlo en un tubo con medio de cultivo líquido.

A pesar de su gran sencillez y sensibilidad, tiene el inconveniente de ser un método que no cuantifica el número de u.f.c y, por tanto, no permite diferenciar una colonización significativa de la posible contaminación accidental del catéter en el momento de su retirada, ya que un único microorganismo o “u.f.c” puede dar lugar a un cultivo cualitativo positivo tras 18 horas de incubación a 35°C (Fig. 10).



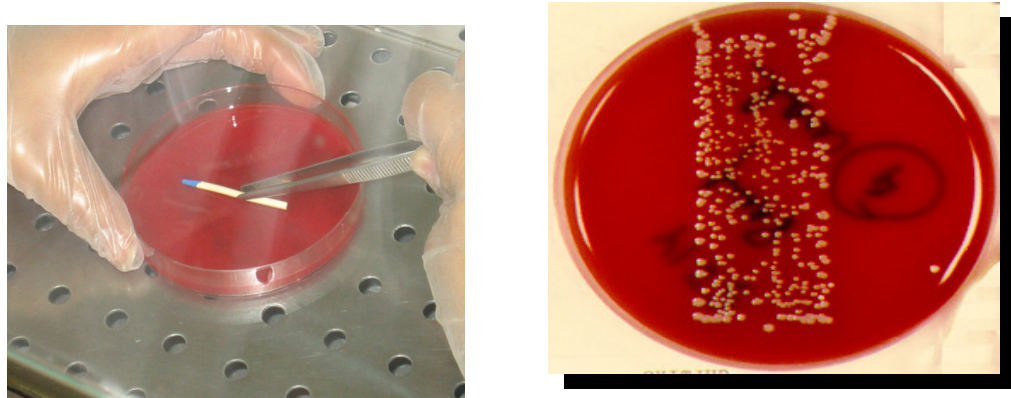
**Figura 10. Cultivo de la punta del catéter en caldo de BHI**

En el momento actual no se recomienda el uso del cultivo cualitativo y su interés es meramente histórico.

### **b) Cultivo semicuantitativo de la punta del catéter**

Fue descrita por primera vez por Maki et al. en 1977 [108]. Este método cultiva la superficie externa de la punta del catéter. La técnica consiste en rodar 3-4 veces sobre la superficie de una placa de agar sangre, con la ayuda de unas pinzas

estériles, el segmento intravascular del catéter (3-4 cm de longitud) (Fig. 11). Cuando en el cultivo crecen  $\geq 15$  u.f.c/placa, se considera que el catéter está colonizado. El criterio de positividad  $\geq 15$  u.f.c/placa fue elegido porque la mayoría de los pacientes con recuentos inferiores no presentaban datos sugestivos de infección, mientras que todos los casos que cursaban con bacteriemia tuvieron recuentos superiores a 15 u.f.c/placa y, con frecuencia las u.f.c fueron incontables. La especificidad de esta técnica fue del 76% [108]. Este método, por su sencillez, ha sido aceptado por la mayoría de los laboratorios de Microbiología y es la técnica de referencia [22, 79, 95, 113, 119]. Sin embargo, esta técnica tiene algunas limitaciones, ya que la mayoría de los catéteres de este estudio [108] eran catéteres periféricos y, por otra parte, es imposible calcular su sensibilidad, ya que las definiciones de IRC, BRC y de FRC, exigen un cultivo positivo de la punta del catéter. Diversos estudios con catéteres venosos centrales han demostrado la existencia de casos de sepsis asociados a recuentos inferiores a 15 u.f.c o incluso negativos por esta técnica, particularmente si la sepsis es de origen endoluminal [22, 83, 101]. La disminución del umbral de positividad de 15 a 5 u.f.c/placa [101] puede mejorar la sensibilidad de la prueba, pero disminuye su especificidad. Un cultivo de catéter positivo por la técnica de Maki tiene escaso VPP de BRC [76].



**Figura 11. Técnica de Maki**

### **c) Cultivo cuantitativo de la punta de catéter**

Cleri et *al.* en 1980 [109] diseñan una técnica de cultivo cuantitativo que detecta los microorganismos de las superficies externa e interna del catéter y compara los recuentos bacterianos de dos segmentos del catéter, la punta y el segmento intradérmico o subcutáneo. Esta técnica consiste en introducir cada segmento del catéter en 2 mL de caldo nutritivo y lavar tres veces la luz del catéter con la ayuda de una aguja y una jeringuilla. Posteriormente, se realiza el recuento del número de bacterias del caldo por siembra de 0,1 mL de las diluciones 1:10 y 1:100, sobre placas de agar sangre. Esta técnica tiene la ventaja sobre el cultivo semicuantitativo de que permite conocer y cuantificar la colonización global del catéter en ambas superficies, externa e interna. Para estos autores, todos los catéteres que se asociaron con bacteriemia tuvieron recuentos superiores a 1.000 u.f.c./segmento de catéter, por ello se aceptó esta cifra como el valor umbral a partir del cual un catéter se consideraba colonizado. Recuentos inferiores a 1.000 u.f.c./segmento de catéter

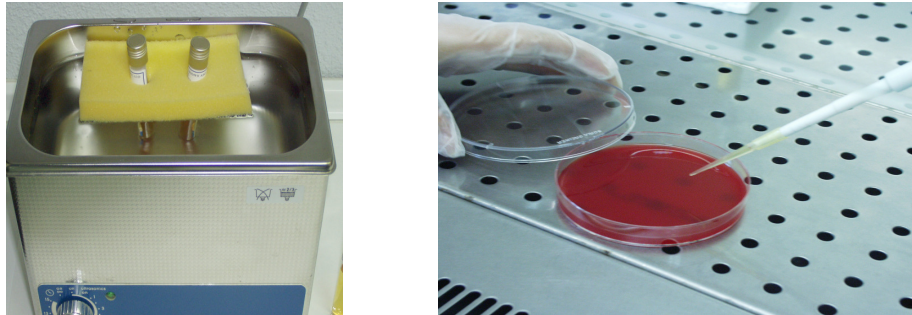


eran considerados como posible contaminación o fase temprana de colonización. Con este criterio de positividad, la sensibilidad fue del 100% y la especificidad del 92,5% en los casos de bacteriemia [109]. Este umbral fue avalado en estudios posteriores como el más adecuado para el diagnóstico de BRC [83, 101, 119, 120].

En 1990 Brun-Buisson et *al.* [121] simplifican la técnica de Cleri, introduciendo el segmento del catéter en un tubo con 1 mL de agua destilada estéril, y tras un minuto de agitación, siembran 0,1 mL de la suspensión en una placa de agar sangre. Los autores utilizan el mismo punto de corte de Cleri ( $\geq 1.000$  u.f.c/segmento de catéter) y obtienen una sensibilidad del 97,5% y una especificidad del 88% en los catéteres de pacientes con signos clínicos de infección, parámetros que alcanzan el 100% cuando se considera el subgrupo de catéteres que producen bacteriemia.

En 1990 Sherertz et *al.* [111], describen otro método de cultivo cuantitativo utilizando la sonicación del catéter. Esta técnica consiste en sonicar durante un minuto la punta del catéter sumergida en 10 mL de caldo de tripticasa-soja, y posteriormente sembrar 0,1 mL del caldo original, así como 0,1 mL de sus diluciones 1:10 y 1:100 en placas de agar sangre, para cuantificar la colonización. Con un número de  $\geq 100$  u.f.c/segmento de catéter como umbral, permiten diagnosticar IRC y distinguir infección de colonización con una sensibilidad del 93%, especificidad del 94%, y VPP y VPN del 72% y 99%, respectivamente (Fig. 12).





**Figura 12. Método de Sonicación**

Este método es utilizado en estudios posteriores [23, 122, 123] por estos mismos autores y encuentran que la sonicación fue más sensible que el método semicuantitativo en la detección de la colonización del catéter. Sin embargo, el hallazgo más importante cuando comparan tres métodos (semicuantitativo, lavado de la luz del catéter y sonicación) es que ninguno de ellos estudiados individualmente tuvo una sensibilidad superior al 58% en la detección de una colonización significativa del catéter. La sonicación detectó el 80% de la colonización intraluminal, mientras que el método semicuantitativo sólo lo hizo en el 57%. Por el contrario, este último método fue más sensible que los otros para detectar la colonización extraluminal [123]. En otro estudio prospectivo y randomizado de Bouza et al. compararon la técnica semicuantitativa (Maki) con sonicación y vórtex sobre 1.000 catéteres para diagnosticar tanto colonización del catéter como BRC, y no encontraron superioridad de las técnicas cuantitativas sobre la semicuantitativa [124]. Otros autores sugieren elevar el umbral de positividad de la técnica de sonicación a  $\geq 1.000$  u.f.c/segmento de catéter, ya que, con recuentos inferiores a 1.000 u.f.c/segmento de catéter, no encuentran una buena correlación con BRC o FRC [125].

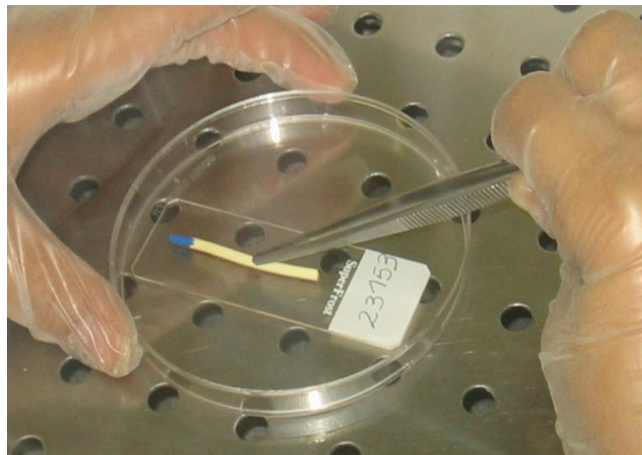
Todos los métodos mencionados hasta ahora no distinguen por separado la colonización de la superficie interna y externa del catéter. Liñares et *al.* [22] describen en 1985 una modificación al método cuantitativo de Cleri que permite conocer la colonización de la luz del catéter, lavando la superficie interna de la punta del catéter con 2 mL de caldo de cultivo, sembrando 0,1 mL en una placa de agar sangre, y haciendo diluciones seriadas del caldo de cultivo para contabilizar los microorganismos en la superficie interna del catéter. A continuación, el catéter se siembra por el método semicuantitativo de Maki, para conocer la colonización de la superficie externa del catéter. La utilización conjunta de ambas técnicas ha permitido esclarecer las vías patogénicas de la IRC y tiene una sensibilidad del 100% en los casos de IRC y BRC [22, 83, 126]; sin embargo, la aplicación rutinaria de éste método en el laboratorio está limitada por su laboriosidad [127]. Dos estudios prospectivos de IRC, comparan las técnicas de Maki [108] y Brun-Buisson [121] encontrando que ambos métodos tienen similar sensibilidad y especificidad. En la actualidad, la técnica de Maki, por su rapidez y sencillez, sigue siendo la más utilizada en los laboratorios de Microbiología Clínica [124].

### **d) Técnicas de diagnóstico rápido de infección relacionada con el catéter**

Todas las técnicas de diagnóstico de IRC descritas hasta el momento precisan de cultivos microbiológicos y, por tanto, se necesitan como mínimo 18-24 horas para conocer el resultado del cultivo.

Existen técnicas de diagnóstico rápido por tinción de la punta del catéter; pero requieren la retirada de éste. Se han descrito diferentes técnicas de tinción de Gram

[128, 129] y de tinción con naranja de acridina [78]. Los catéteres, tras ser teñidos, se observan directamente al microscopio y se considera positiva la presencia de, al menos, un microorganismo por cada 20 campos observados con objetivo de inmersión [129] (Fig. 13). La sensibilidad y especificidad de estas técnicas fue superior al 80% y han demostrado su utilidad en el diagnóstico de las IRC, especialmente las causadas por levaduras [130]. En el estudio de Bouza et al. de 2006, estudiaron 425 puntas de catéter para conocer la predicción de BRC realizando tinciones al segmento intravascular externo con naranja de acridina y Gram antes del cultivo. Obtuvieron una sensibilidad del 100%, una especificidad del 96,3% y un VPN del 100%, con lo que la tinción de la punta antes del cultivo nos permite de manera sencilla y efectiva anticiparnos a la colonización del catéter y a descartar la BRC [131].



**Figura 13. Frotis de la punta del catéter para tinciones**

Collignon et al. [128, 130] describen la realización de un frotis del catéter sobre un portaobjetos. Realizaron el trabajo sobre 322 catéteres y obtuvieron una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del 83%, 81%, 44% y 96%, respectivamente.

A pesar de su rapidez diagnóstica [132], estas técnicas tienen los inconvenientes de exigir la retirada del catéter, que sólo pueden llevarse a cabo sobre catéteres transparentes cuyas paredes no sean excesivamente gruesas y que se realicen previamente a la realización del cultivo [131]. Además, la realización de estas técnicas no sustituye al cultivo y su aplicación rutinaria en todos los catéteres supone una gran carga de trabajo para el laboratorio de Microbiología.

### 1.6.3. Nuevas técnicas diagnósticas

#### a) Microscopía electrónica

Aunque su aplicación al abordaje clínico de la BRC está lejos de implantarse, la aplicación de técnicas de imagen al diagnóstico de colonización de los catéteres ha aportado interesantes datos en el campo de la patogenia.

Raad et *al.* [23, 133] observan que la formación de biofilms en las paredes de los catéteres por microorganismos está presente tempranamente a pesar de que los cultivos son incapaces de detectarla.

#### b) Identificación de los microorganismos aislados: Tipado molecular

El diagnóstico de certeza de IRC necesita métodos que demuestren que los microorganismos aislados en los distintos segmentos del catéter, en la piel, en los hemocultivos o en el líquido de perfusión son idénticos. El estudio de la sensibilidad antibiótica y la identificación bioquímica de las especies han sido los métodos de "tipificación epidemiológica" utilizados clásicamente. Aunque biotipo y antibiotipo son técnicas sencillas, rápidas y asequibles para la mayoría de los laboratorios clínicos, presentan limitaciones referentes a su reproducibilidad, estabilidad y poder de

discriminación, que pueden hacerse extensivas a otras técnicas fenotípicas. Probablemente dichos métodos son suficientes en la práctica rutinaria de un laboratorio de Microbiología Clínica, sobre todo si los microorganismos involucrados en un caso de IRC no forman parte de la flora cutánea habitual. Sin embargo, cuando los agentes etiológicos son los SCN, especialmente *S. epidermidis*, sería conveniente congelar las cepas y confirmar con técnicas moleculares, cuando sea posible, la identidad de los microorganismos aislados en los distintos cultivos [134]. Las técnicas moleculares de tipificación de microorganismos varían desde sencillos análisis de los patrones plasmídicos [18] hasta técnicas más complejas que analizan el polimorfismo generado tras restricción del DNA cromosómico [135-137], incluyendo técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa [136].

### **1.7. ENFOQUE GENERAL DEL TRATAMIENTO Y LAS COMPLICACIONES**

Debido a que este trabajo está orientado a técnicas diagnósticas de la IRC, no se va a realizar una descripción exhaustiva sobre el tratamiento de la IRC.

Fundamentalmente existen dos formas de administrar los antibióticos ante una sospecha de IRC. Por un lado, se puede administrar tratamiento antimicrobiano sistémico que puede ser, a su vez, empírico (cuando carecemos de la etiología del microorganismo causante) o etiológico. Y, por otro lado, se pueden sellar los catéteres con altas concentraciones de antibiótico ("lock therapy").

### 1.7.1. Tratamiento antimicrobiano sistémico

#### a) Tratamiento empírico

El tratamiento empírico deberá ser de amplio espectro, cubriendo los principales microorganismos causantes de infección de catéter. Para ello es importante conocer la sensibilidad antibacteriana de cada centro en particular. En algunas situaciones concretas, donde el riesgo de infección por *Candida* spp. es elevado, como en los pacientes previamente colonizados en UCIs, o en pacientes con graves alteraciones de la inmunidad, puede ser aconsejable iniciar una cobertura empírica con antifúngicos.

#### b) Tratamiento etiológico

El tratamiento habitualmente se iniciará por vía parenteral, pero puede completarse por vía oral una vez estabilizado el paciente y lograda la apirexia, siempre que haya alternativas terapéuticas con buena biodisponibilidad. Habitualmente se acepta que la duración del tratamiento antibiótico sea de entre 7 y 10 días, máximo 15 días. En caso de que se haya optado por mantener el catéter, algunos autores prolongan el tratamiento entre 2 y 3 semanas. El tratamiento debe prolongarse entre 4-6 semanas si, después de la retirada del catéter, existe bacteriemia o fungemia persistente, y/o se demuestra endocarditis infecciosa o tromboflebitis séptica.

No se conoce bien si, en las infecciones por *S. epidermidis* en las que se haya retirado el catéter, no exista otro material protésico y el paciente no tenga una inmunodepresión grave, se puede prescindir del tratamiento antibiótico. Algunos autores recomiendan un tratamiento corto de 5-7 días [138-140].

Aun a pesar de haber retirado el catéter, las infecciones por *S. aureus* o por enterococo deben tratarse un mínimo de 14 días. Ello es aconsejable dada la capacidad de ambos microorganismos de asentarse sobre las válvulas cardíacas y el hueso, dando lugar a complicaciones infecciosas tardías [141]. Algunos autores preconizan la realización de un ecocardiograma transesofágico para excluir endocarditis y valorar la duración del tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus* [142].

Para el tratamiento de la candidemia, la duración del tratamiento debe ser como mínimo 2 semanas tras el último hemocultivo positivo y la desaparición de los signos y síntomas de infección. La duración del tratamiento en los pacientes con inmunodepresión y/o diseminación de la infección debe ser prolongado (Tabla 6).

**Tabla 6. Principales pautas de tratamiento etiológico de la IRC**

Microorganismos	Elección	Alternativas
<i>S. epidermidis</i>	Vancomicina/teicoplanina	Linezolid/ Quino-dalfopristina
<i>S. aureus</i> meticilin sensible	Cloxacilina	Cefazolina
<i>S. aureus</i> meticilin resistente	Vancomicina/teicoplanina	Linezolid/ Quino-dalfopristina
<i>Corynebacterium</i> spp.	Vancomicina/teicoplanina	
<i>E. faecalis</i>	Ampicilina +/- aminoglicósido	Vancomicina
<i>E. faecalis</i> ampi R	Vancomicina +/- aminoglicósido	Linezolid
<i>E. faecalis</i> vanco R	Linezolid	
<i>P. aeruginosa</i>	Betalactámico Antipseudomónico	Quinolona
Enterobacterias	Betalactámico	Quinolona
<i>S. maltophilia</i>	TMP/sulfametoxazol	
<i>Candida</i> spp. fluco S	Fluconazol	
<i>Candida</i> spp. fluco R	Anfotericina B	Anfotericina B

### 1.7.2. “Antibiotic lock therapy” o técnica del cierre

Cuando se decide mantener el catéter infectado, el objetivo del tratamiento es doble. Por un lado, hay que tratar la bacteriemia y evitar las complicaciones que puede ocasionar [140, 143-145] y, por otro lado, hay que conseguir la esterilización del catéter para evitar que se constituya en un foco de infección recurrente.

Hoy en día se prefiere utilizar la estrategia del “*antibiotic lock*”, que consiste en instilar una solución con una alta concentración antibiótica en el interior del catéter, de forma periódica e intermitente, mientras el catéter no está en uso. Esta técnica tiene las ventajas de poder obtener una alta concentración antibiótica local sin toxicidades sistémicas y se ha demostrado como una técnica útil en la esterilización de catéteres infectados en múltiples situaciones clínicas [146-148]. La vancomicina (1 mg/mL), ciprofloxacino (1 mg/mL), amikacina (1,5 mg/mL) y anfotericina B (2,5 mg/mL) son las soluciones antibióticas más utilizadas en la literatura para cebar los catéteres. Las concentraciones finales de antibiótico para el tratamiento de las IRC se recogen en la tabla 7.

**Tabla 7. Concentraciones finales de la terapia de cierre con antibiótico para el tratamiento de la IRC**

<b>Antibiótico y dosis</b>	<b>Heparina o suero, UI/mL</b>
Vancomicina, 2,5 mg/mL	2.500 o 5.000
Vancomicina, 2,0 mg/mL	10
Vancomicina, 5,0 mg/mL	0 o 5.000
Ceftazidima, 0,5 mg/mL	100
Cefazolina, 5,0 mg/mL	2.500 o 5.000
Ciprofloxacino, 0,2 mg/mL	5.000
Gentamicina, 1,0 mg/mL	2.500
Ampicilina, 10,0 mg/mL	10 o 5.000
Etanol, 70%	0



### 1.7.3. “Ethanol lock therapy” o técnica del cierre con alcohol

La técnica del cierre con etanol parece ser una técnica segura, bien tolerada y eficaz para tratar las IRC. El etanol lock consiste en cerrar la luz del catéter con 2,3 mL de una solución de etanol al 74% durante 20-24 horas. En un estudio realizado en 67 pacientes portadores de un catéter central tunelizado tipo Broviac tratados con esta técnica no presentaron una recaída infecciosa en el plazo de 4 semanas después del tratamiento comparado con el 47% de los pacientes que recibieron solamente terapia sistémica [149]. El efecto no depende de la sensibilidad o resistencia de los microorganismos porque está basado en la desnaturalización [150]. El uso del etanol es recomendado porque reduce la utilización de antibióticos de amplio espectro y evita el desarrollo de cepas con resistencia a meticilina o con sensibilidad intermedia a vancomicina en *S. aureus* y vancomicina resistentes en *E. faecalis* [151-153].

### 1.8. ¿CUÁLES SON LAS MEDIDAS PROFILÁCTICAS MÁS RELEVANTES Y APLICABLES?

Las recomendaciones analizadas han sido todas ellas diseñadas con el objetivo final de reducir la incidencia de las complicaciones infecciosas relacionadas con el uso de dispositivos intravasculares y se recogen en la tabla 8 [154].

**Tabla 8. Estrategias para la prevención de las infecciones relacionadas con dispositivos intravasculares**

---

La observación estricta del lavado de manos y de la técnica aséptica son la piedra angular de la prevención de las infecciones relacionadas con los dispositivos intravasculares. Otras medidas adicionales son:

- Elegir bien el lugar anatómico más apropiado para la inserción (prioritaria vena subclavia).
- La educación y formación continuada del personal sanitario.
- El tipo de material del dispositivo (poliuretano).
- Utilizar adecuadamente las precauciones de máxima barrera durante la inserción (desinfección con clorhexidina al 2%).
- Realizar el recambio de dispositivos intravasculares, equipos de administración y fluidos intravenosos a los intervalos apropiados (no recambio de vía de forma rutinaria).
- Prestar los cuidados apropiados del catéter una vez insertado (lavado de manos, luz exclusiva para nutrición parenteral, cambio de apósitos si hay exudado, no usar pomadas).
- Establecer sistemas estandarizados de vigilancia prospectiva, para evaluar las infecciones asociadas a dispositivos intravasculares.

---

Las recomendaciones se dirigen a proporcionar a los pacientes la mayor seguridad y calidad posible en el proceso asistencial.

**1.8.1. Nuevas conexiones y nuevos catéteres**

- Los nuevos diseños de conexiones, que interponen una barrera antiséptica interna entre los sistemas de infusión y la luz del catéter (Conection Shield II; con espuma de povidona o Segur-Lock, con cámara de alcohol yodado al 3%) están siendo aún sometidos a una evaluación crítica.

Ambos han demostrado su eficaz protección de la infección intraluminal en modelos animales.

- Estas conexiones podrían ser útiles en catéteres de más de 2 semanas de duración, cuando las tasas de infección por vía intraluminal son más elevadas.

- En el estudio de Bouza et al. [155] se comparó un nuevo dispositivo de conexiones cerrado y sin agujas (CLAVE®) con los sistemas abiertos convencionales (Fig. 14). Fue un estudio prospectivo, comparativo y randomizado de 11 meses sobre pacientes que permanecieron en una unidad de cirugía cardíaca. De ellos, 865 CVC's de 178 pacientes se manejaron con el sistema CLAVE® y 909 CVC's de 174 pacientes con el sistema convencional. La comparación de resultados en ambos grupos fue la siguiente: Densidad de incidencia por 1.000 CVC's fue 59,2 vs. 83,6; colonización de conexiones 7,56 vs. 24,66; colonización de la piel 41,5 vs. 58,9 y BRC 3,78 vs. 5,89. El sistema CLAVE® demostró ser un factor de protección independiente para la colonización de la punta del catéter y ofreció una protección significativa frente a la colonización de la punta del CVC y de las conexiones.



**Figura 14. Sistema CLAVE®**

- Existen nuevos catéteres impregnados con antibióticos o antisépticos como clorhexidina-sulfadiazina, rifampicina minociclina o taurolidina (TauroLock®), que han demostrado ser útiles en la prevención de infecciones de catéter. En los estudio realizados con sulfadiazina o minociclina y rifampicina sobre catéteres de corta duración, se ha visto que éstas sustancias protegen de forma significativa frente a la colonización de catéter y a las BRC's, comparados con los catéteres no impregnados y no tunelizados.

- Rabih et *al.* compararon el impacto que tenían los CVC's de larga duración no tunelizados e impregnados con antibióticos frente a los tunelizados y no impregnados sobre la colonización de CVC's y BRC. Tuvieron un total de 351 pacientes randomizados en dos grupos: 186 que tenían CVC's impregnados con antibióticos y 163 que tenían CVC's tunelizados. Estos últimos tenían que ser retirados tres veces más que los impregnados por la elevada tasa de hemocultivos positivos (11,9% vs. 3,8%). Por tanto, los CVC's de larga duración impregnados con minociclina y rifampicina prevenían de bacteriemias más eficazmente que los tunelizados y con menor coste [156].

### 1.9. CARENCIAS DE LA LITERATURA E HIPÓTESIS DE TRABAJO

Para la realización de este trabajo nos planteamos una serie de preguntas de investigación que, actualmente, continúan sin estar resueltas en las recientes guías de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de las Infecciones Relacionadas

con Catéteres Endovasculares (IDSA) [14], ya que aparecen como “aspectos no resueltos” y, por tanto, como prioritarios para la investigación. A continuación describiremos la relevancia y carencias de alguno de ellos.

### **1.9.1. ¿Se deben cultivar todas las puntas de catéter que llegan al laboratorio de Microbiología?**

Sabemos que la indicación actual de enviar puntas para cultivo sólo cuando exista sospecha de IRC no siempre es bien practicada. Ya que una alta proporción de las puntas enviadas resultan negativas (74,9%) y sólo una pequeña parte de las colonizadas pertenecen a pacientes con bacteriemia concomitante [14].

Por ello, una alternativa a llevar a cabo en el laboratorio sería dejar de cultivar aquellas puntas de catéteres correspondientes a pacientes sin bacteriemia. Dado que no siempre la bacteriemia precede al momento de llegada del catéter, esto obligaría a conservar los catéteres en Microbiología.

### **1.9.2. ¿Pueden conservarse, sin detrimento de su rendimiento, los catéteres de pacientes no bacteriémicos?**

Los estudios realizados sobre el conjunto de catéteres llegados al laboratorio de Microbiología demuestran que > 50% son estériles.

De los catéteres positivos, una mayoría corresponden a catéteres colonizados en pacientes que no tienen hemocultivos tomados o éstos son negativos.

Se conoce mal el impacto de informar catéteres colonizados de pacientes no bacteriémicos ya que la literatura es contradictoria. Por un lado, Bonten et al. [157]

encuentran un impacto en la terapia anticipativa de pacientes con CVC's colonizados por *S. aureus* sin hemocultivos positivos en el momento de la recepción del informe del cultivo de la punta. Sin embargo, en otro estudio de cohortes retrospectivo, realizado por Park et *al.*, detectaron 312 pacientes con puntas de catéter colonizadas y hemocultivos concomitantes negativos y sólo el 2,6% desarrolló bacteriemia o fungemia tras la retirada del catéter [158]. Además, en un estudio de nuestra institución, aquellos pacientes con crecimiento de *Candida* en el CVC sin fungemia concomitante a los que se les administró tratamiento tienen la misma evolución que los que no tuvieron tratamiento [159].

Por tanto, en nuestra primera hipótesis de trabajo se evalúa el efecto de refrigerar las puntas de catéter de pacientes sin hemocultivos sacados o con hemocultivos negativos hasta 6 días sobre la cinética bacteriana.

### **1.9.3. ¿Cuál es el impacto clínico y el ahorro en carga de trabajo que podría suponer cultivar sólo las puntas de catéteres de pacientes bacteriémicos?**

A pesar de que las guías recomiendan que sólo se deben retirar para cultivo las puntas de pacientes con eritema o exudado purulento en el punto de inserción o con signos de sepsis sin foco conocido, la información entre el laboratorio y el clínico en el ámbito de la IRC no está analizada.

En la literatura hay escasos datos que orienten a los clínicos para el uso correcto de antibióticos en aquellos pacientes cuyos cultivos de la punta de catéter revelen crecimiento significativo en ausencia de bacteriemia o fungemia probadas con cultivos[160-162].

Consiste, por tanto, nuestra segunda hipótesis de trabajo en demostrar que al cultivar sólo aquellas puntas de catéter de pacientes con hemocultivos positivos no tiene un impacto clínico negativo.

### **1.9.4. En el estudio de sospecha de BRC en la que se pretende conservar la vía, ¿de cuántas luces debe obtenerse sangre para cultivo en catéteres multi-luces?**

Como es bien sabido, los hemocultivos diferenciales de tiempo y la lisis-centrifugación son dos técnicas diagnósticas de la BRC que no requieren la retirada del catéter, sin embargo, el número de luces por las que deben obtenerse las muestras en aquellos catéteres con más de una luz aparece como un “aspecto no resuelto” en las recientes Guías de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de las Infecciones Relacionadas con Catéteres Endovasculares (IDSA) [14].

Por tanto, a pesar de realizarse de forma retrospectiva, nuestra última hipótesis de trabajo pretende demostrar que habría una importante pérdida de episodios de BRC si no se cultivaran todas y cada una de las luces de todos los CVCs recibidos en el laboratorio de Microbiología, consiguiendo así, la mayor serie de casos publicados en la literatura hasta el momento actual.

## **2. OBJETIVOS**



## **2. OBJETIVOS**

1. Evaluar el efecto de la refrigeración hasta 6 días sobre la viabilidad del crecimiento de microorganismos en las puntas de catéter y el ahorro que supondría establecer dicha medida.
2. Determinar el impacto clínico y económico de la rutina tendente a reducir la carga excesiva de trabajo del cultivo de catéteres y la consecuencia de una inducción de terapia antimicrobiana inadecuada sobre la evolución del paciente.
3. Evaluar el número de episodios de BRC que se dejarían de diagnosticar si no se cultivaran todas las luces del catéter.

A partir de este punto la tesis se estructura en tres apartados que responden a las tres principales preguntas de investigación realizadas.

### **3. RESPUESTA A LA 1ª PREGUNTA**

**¿PUEDEN CONSERVARSE, SIN DETRIMENTO  
DE SU RENDIMIENTO MICROBIOLÓGICO, LOS  
CATÉTERES DE PACIENTES NO  
BACTERIÉMICOS?**

### **3. ¿PUEDEN CONSERVARSE, SIN DETRIMENTO DE SU RENDIMIENTO MICROBIOLÓGICO, LOS CATÉTERES DE PACIENTES NO BACTERIÉMICOS?**

A pesar de las recomendaciones de las guías para el manejo y tratamiento de las IRC de enviar únicamente para cultivo las puntas de catéter de pacientes con sospecha de BRC, sólo el 7,1% de todas las puntas que se envían al laboratorio de Microbiología se corresponden con pacientes con BRC. Por tanto, el 92,9% restante serían aquellas puntas que se retiran de forma rutinaria o que pertenecen a pacientes sin BRC.

Esto nos lleva a pensar que se podrían mantener en espera todas aquellas puntas de pacientes sin hemocultivos positivos. Para ello, nuestro objetivo es evaluar el efecto de refrigerar dichas puntas hasta un máximo de 6 días, de forma que se puedan sembrar sólo si los hemocultivos se volviesen positivos.

#### **3.1. MATERIAL Y MÉTODOS**

##### **3.1.1. Características del centro**

En el momento del estudio, el Hospital General Universitario Gregorio Marañón brindó cobertura a una población de unos 700.000 habitantes de la zona sur de Madrid y estaba dotado de 1.450 camas. Actualmente está provisto de todas las especialidades médicas y quirúrgicas, hospital pediátrico, psiquiátrico, obstétrico-ginecológico y oncológico y sirve como hospital penitenciario; carece de unidad de

### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

quemados. Dispone de un programa de trasplantes de órganos que incluye trasplante de corazón, hígado y riñón. Así mismo tiene una Unidad de Enfermedades Infecciosas donde se presta atención a pacientes con SIDA (Fig. 15).



**Figura 15. Hospital General Universitario "Gregorio Marañón"**

#### 3.1.2. Diseño del estudio

El estudio se realizó de forma prospectiva desde enero de 2005 hasta junio 2006.

#### Criterios de inclusión de las muestras

- Se estudiaron todos los catéteres centrales (insertados en una vena yugular, subclavia o femoral) enviados consecutivamente al laboratorio de Microbiología. Los catéteres estudiados no estaban recubiertos con antimicrobianos.

- Incluimos muestras de todas las áreas de hospitalización de adultos y pediátricas (médicos, quirúrgicos e intensivos).

#### **Criterios de exclusión**

- En el análisis de las bacteriemias sólo se tuvieron en cuenta aquellos hemocultivos sacados 5 días antes o después del día de retirada del catéter.

#### **3.1.3. Obtención de datos**

Se elaboró un protocolo de recogida de datos demográficos en el que se incluyeron variables del catéter (localización del catéter, fecha de inserción y retirada, composición del catéter y número de luces) y del paciente (edad, sexo y servicio hospitalario), así como de datos microbiológicos (microorganismos aislados en el cultivo de la punta y bacteriemias durante los 5 previos y posteriores a la fecha de retirada del catéter).

#### **3.1.4. Obtención de muestras**

##### **a) Punta de catéter retirada para cultivo**

- Desinfectar con alcohol una zona de piel de unos 10 cm correspondientes a la zona de entrada del catéter, realizarlo en forma de círculos comenzando por el centro. Repetir la misma operación comenzando por el alcohol iodado dejando que se seque durante un minuto.

### 3. EFECTO DE LA REFRIGRACIÓN SOBRE LOS CVC'S

- Ayudándonos de las pinzas y las tijeras estériles cortar los 5 cm distales del catéter que correspondan a la porción intravascular (Fig. 16).



**Figura 16. Retirada de la punta del catéter**

- Cortar el catéter con la máxima asepsia.
- Introducir el segmento del catéter en un recipiente estéril correctamente identificado.
- Completar el volante correspondiente con los datos del paciente.

#### **b) Muestra de sangre periférica**

Obtenida por lugar de venopunción diferente al que tiene la vía insertada. Se recomienda la realización de 3 hemocultivos por episodio sospechoso de

### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

bacteriemia, tomados con un intervalo de tiempo mínimo de 15 minutos, utilizando lugares de venopunción diferentes.

- Levantar la lengüeta plástica de los frascos y limpiar con una gasa impregnada en solución iodada o povidona iodada (Betadine®) los tapones.
- Extraer un mínimo de 10 mL de sangre. La cantidad ideal es de 8-10 mL por frasco en los adultos. Cada hemocultivo o extracción consta de dos frascos, uno para el cultivo en ambiente aerobio y otro anaerobio (Fig. 17).



**Figura 17. Toma de muestras para hemocultivos**

- Rotular cada frasco con el nombre del paciente y completar el volante correspondiente con los datos del paciente.



**c) Examen e interpretación del cultivo semicuantitativo**

- Se examinarán todas las placas sembradas viendo si hay crecimiento macroscópico de las colonias.
- Si no hay crecimiento visible o este es mínimo, reincubaremos las placas al menos hasta el día siguiente.
- Si tras un mínimo de dos noches completas de incubación a 35 °C, no hay crecimiento visible en la placa de agar sangre el cultivo se informará como “Estéril a las 48 horas de incubación”.
- Si hay crecimiento macroscópico de colonias de bacterias en un número inferior a 15 u.f.c (de cada morfotipo) se informará como “Recuento no significativo”.
- Si hay crecimiento macroscópico de colonias de hongos se procederá a su identificación indicando en el resultado la cantidad aproximada de colonias que se vieron. Se informará como “Recuento bajo” si fuesen inferiores a 15 u.f.c y como “Recuento significativo” si fuese igual o superior a este número.
- Si hay crecimiento macroscópico  $\geq 15$  u.f.c/placa de un mismo morfotipo, se anotará en la hoja de trabajo los datos presuntivos necesarios para el procesamiento de la muestra en el área de identificación y sensibilidad y se les enviará el microorganismo para Identificación definitiva y sensibilidad.



### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

- Cuando la identificación visual por el aspecto de la colonia no resulte evidente al lector, éste puede decidir emplear medios de identificación elementales como: Tinción de Gram, Staphslide, oxidasa, optoquina, bacitracina, sensibilidad a vancomicina, crecimiento en Mac Conckey, etc.

- Según la morfología, si fuese necesario con la ayuda de las pruebas antes mencionadas, enviaremos el aislado al área de identificación y sensibilidad con la siguiente información:

✓ Cocobacilo

✓ Gram positivo o negativo

✓ Si coco positivo: Catalasa positiva o negativa

✓ Si catalasa negativa. Grupo D, grupo *viridans*, Test de CAMP, sensibilidad a bacitracina o a optoquina.

✓ Si Gram negativo oxidasa positiva o negativa.

-Si hay crecimiento macroscópico de  $\geq 15$  u.f.c/placa de diferentes morfotipos se reaislarán en otras placas de cultivo y con los microorganismos aislados se realizará lo indicado en los anteriores puntos.

- Si, aparentemente, hay crecimiento macroscópico de  $\geq 15$  u.f.c/placa de un único morfotipo de un microorganismo que parezca ser SCN,

### *3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S*

se reincubará la placa durante un mínimo de 4 días para comprobar la pureza del cultivo.

- Cuando el microorganismo aislado sea un hongo y sea esperable que la identificación no se obtenga en el día, se sacará un informe previo.

- Finalmente, y tras recibir del área de identificación y sensibilidad o de Micología la hoja de trabajo con el o los aislados identificados y con sus patrones de sensibilidad, se informarán los resultados a los servicios peticionarios.

#### **d) Procesamiento de los hemocultivos**

##### **Sistema de hemocultivos**

Las botellas de las dos o tres parejas se introducirán en el sistema automático BACTEC-9240 (Becton Dickinson Microbiology System) para la incubación de las botellas de hemocultivos. El sistema BACTEC-9240, totalmente automatizado, se basa en la detección del CO<sub>2</sub> producido por el metabolismo bacteriano al crecer en el medio de cultivo. Esta cantidad de CO<sub>2</sub> reacciona con un material fluorescente situado en el fondo del frasco de hemocultivo, lo que modula la cantidad de luz que es absorbida por el sensor. Los fotosensores del aparato miden el nivel de fluorescencia, que se corresponde con la cantidad de CO<sub>2</sub> producida por el microorganismo. Esta medida es interpretada por el sistema de acuerdo con los parámetros positivos pre-programados.

### **Procesamiento de los frascos positivos**

A todos los frascos sospechosos de crecimiento, se les realizará el siguiente procesamiento:

- Tinción de Gram
- Subcultivos
- Antibiograma previo

### **Tinción de Gram**

Se realizará tinción de Gram a todos los frascos sospechosos de crecimiento, anotando los resultados para la realización del antibiograma previo y la llamada a los clínicos responsables del paciente para dar la información.

### **Subcultivos**

A cada frasco sospechoso de crecimiento se les realizará subcultivos a:

- Agar sangre
- Agar chocolate con IsoVitalex
- Agar Brucella

Las placas de agar sangre de todos los frascos a los que se realiza el subcultivo se incuban en estufa a 35°C, en atmósfera aerobia. Las placas de agar chocolate y

### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

anaerobias, se introducen en ambiente de 5% de CO<sub>2</sub>, y anaerobiosis respectivamente, y se incuban, asimismo, en la estufa a 35°C (Fig. 18).

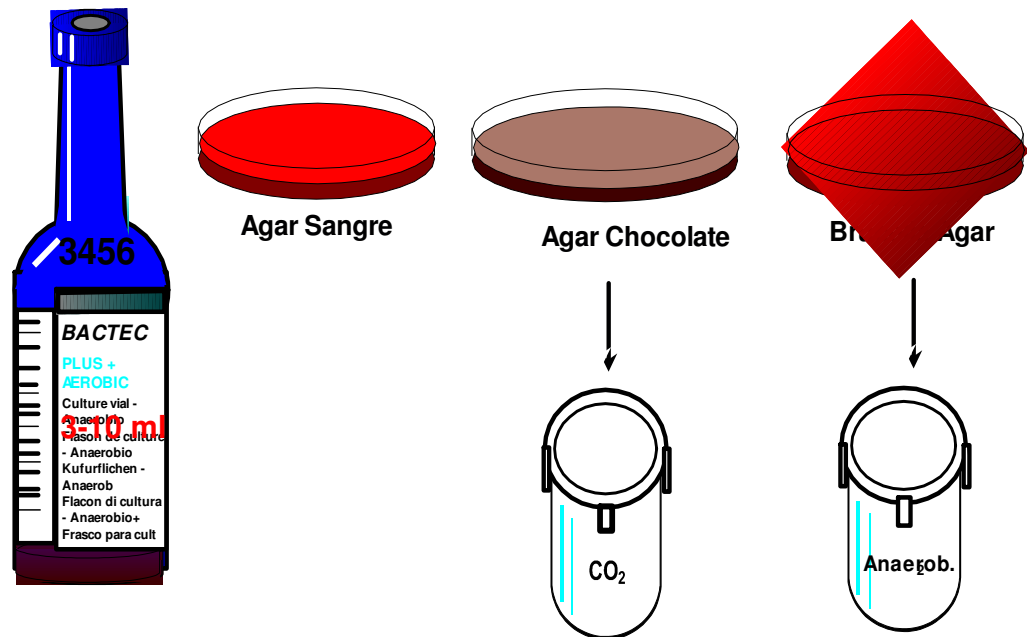


Figura 18. Subcultivo de los hemocultivos

#### Antibiograma previo

Dependiendo del resultado del Gram se realiza un antibiograma previo utilizando como inóculo unas gotas del propio caldo de cultivo de los frascos de hemocultivos y siguiendo el siguiente esquema:

- Cocos Gram positivos en racimos: antibiograma en medio de Müeller-Hinton con discos de antibióticos para Gram positivos.

### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

b) Cocos Gram positivos cadenas o diplos: antibiograma en placas de agar sangre, con discos para Gram positivos, añadiendo un disco de optoquina y otro de bacitracina para el diagnóstico precoz de *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*, respectivamente.

c) Cocos Gram negativos: antibiograma en placas de agar chocolate, con discos para Gram negativos y añadiendo el disco de la penicilina. Cuando la morfología del Gram sugiera el diagnóstico de *Neisseria* spp., se procederá a tipar el caldo de los hemocultivos con los distintos serotipos de *Neisseria*.

d) Bacilos Gram negativos: antibiograma en placas de Müeller- Hinton, con discos para Gram negativos.

e) Bacilos Gram positivos: se esperará al crecimiento en subcultivo de placas al día siguiente.

f) Gram con flora mixta: No se realiza antibiograma previo. Se esperará al crecimiento en subcultivo de placas al día siguiente y se añadirá al subcultivo una placa de agar Mc-Conkey y otra de agar sangre con ácido nalidíxico y colistina (CNA).

g) Gram con levaduras: No se realiza antibiograma previo. Se procede a realizar una tinta china directamente del frasco para agilizar el diagnóstico de *C. neoformans*. El subcultivo de estos frascos se realizará en las tres placas de subcultivo descritas, añadiéndose una placa de Saboureaux con cloranfenicol y una placa de Chrom-agar.

#### **Lectura e interpretación de placas e identificación de los microorganismos**

Las placas de agar sangre de los subcultivos, así como los antibiogramas previos, se leerán a las 24 horas de incubación, mientras que el agar chocolate y la placa de BAPA se leerán a las 48 horas.

Los microorganismos aislados, considerados como productores de bacteriemia significativa se han identificado con diferentes técnicas microbiológicas:

Identificación y determinación de sensibilidad por un sistema automático (Microscan) en los siguientes microorganismos:

- Enterobacterias
- *S. aureus*
- *Staphylococcus* coagulasa negativos (sólo en caso de significación clínica)
- *Enterococcus*
- *Streptococcus* del grupo B
- *Listeria*
- Bacilos Gram negativos no fermentadores
- *Haemophilus* (sólo identificación)
- *N. meningitidis* (sólo identificación)
- *Branhamella* (sólo identificación)

### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

Otros microorganismos que no pueden ser identificados con tal sistema, se identificaron siguiendo procedimientos microbiológicos manuales estándar y los estudios de sensibilidad se realizaron por técnica de microdilución en caldo utilizando el sistema Sensititre (Laboratorios Izasa):

- *S. pneumoniae*
- *S. viridans* u otros estreptococos (sólo en caso de significación clínica).
- *Campylobacter*
- *Brucella*
- *N. meningitidis* (sólo sensibilidad)
- *H. influenzae* (sólo sensibilidad)
- Microorganismos anaerobios.
- Los hongos pasarán a los laboratorios específicos para identificación y archivo.

Aquellos microorganismos que se consideren como contaminantes (SCN en una sola extracción, *Bacillus* spp, etc.) se identifican a nivel de género siguiendo procedimientos manuales estándar.

#### **e) Identificación de microorganismos aislados**

La identificación de los microorganismos aislados se realizó de acuerdo a procedimientos estándar. Se utilizaron paneles Combo 1S (DADE Behring) para Gram positivos y del tipo 2S NEG para los Gram negativos; MicroScan RUO/IUO

(Sacramento, CA, EE.UU.). Para las Corynebacterias se utilizó el API Coryne (Bio Mérieux, SA 20). La identificación de las levaduras se realizó con el sistema API ID 32C (Bio Mérieux system, SA).

#### **3.1.5. Criterios de interpretación**

##### **Colonización de catéter**

Se consideraron significativos los aislamientos cuyo número de u.f.c fuera 15 o superior en el cultivo semicuantitativo del segmento del catéter (Técnica de Maki).

##### **Bacteriemia o fungemia relacionada con el catéter (BRC o FRC)**

Se consideró BRC al crecimiento del mismo microorganismo (especie) de forma significativa en los cultivos de la punta del catéter y en hemocultivos obtenidos por venopunción directa. No tomamos en cuenta la igualdad en el antibiograma de los aislados, ya que según los resultados demostrados en la tesis de Aldea este criterio no es válido [134].

#### **3.1.6. Aleatorización de las muestras**

Se utilizó una aleatorización simple 1:1 realizada por el ordenador para la distribución de catéteres dos grupos (Anexo 1).

#### **3.1.7. Procedimiento de randomización**

Durante el periodo de estudio, todas las puntas de CVC's que llegaron al laboratorio de Microbiología fueron cultivadas por la técnica de Maki. Tras 24 horas de incubación, aquellas que tenían crecimiento significativo de colonias ( $\geq 15$  u.f.c) se



### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

randomizaban prospectivamente en 2 grupos: En el grupo A ( $t_1$ ) serían recultivadas en ese momento (24 horas de refrigeración) y en el grupo B ( $t_2$ ) se recultivarían 6 días más tarde ( $1+6=7$  días de refrigeración). El hecho de recultivar los dos grupos es debido a que en estudios previos, el segundo cultivo de la punta está asociado a un descenso en las u.f.c [103, 124], por tanto, eliminamos el sesgo que podía aportar el primer rodamiento de la punta. Denominamos riesgo atribuible ( $t_2-t_1$ ) de la refrigeración durante 6 días sobre la pérdida de significación de catéteres o de carga microbiana a la diferencia entre el porcentaje de CVC's o de recuento microbiano que dejan de ser significativos al ser sembrados a los 7 días de refrigeración y el porcentaje de CVC's o de recuento microbiano que dejan de ser significativos al ser sembrados a las 24 horas de refrigeración.

#### 3.1.8. Estudio del efecto de la refrigeración sobre la cinética de la carga microbiana

Con el objetivo de poder extrapolar nuestros resultados y determinar tanto las pérdidas de significación de los CVC's como las de carga microbiana a partir de 6 días de refrigeración, debíamos comprobar que el descenso a lo largo del tiempo de la carga microbiana era lineal. Por tanto, realizamos una contaminación de segmentos de CVC's estériles (puntas que tuvieron cultivo negativo sonicadas 1 minuto para quitar el biofilm de posibles agregaciones de plaquetas) con un aislado clínico productor de biofilm de *S. epidermidis* (la especie más frecuentemente aislada en los episodios de BRC). Primero seleccionamos algunos aislados clínicos de *S. epidermidis* para encontrar una cepa productora de biofilm mediante el método de Christensen [163] que consiste en incubar 4 colonias de la cepa en BHI en un

### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

tubo de cristal estéril durante 48 h a 37°C. Transcurrido ese tiempo, se desechó el contenido suavemente y se añadió una solución al 1/10 de safranina dejando actuar 1 min. Si la cepa era productora de biofilm, la cara interna del tubo se quedaba color rosa.

Seguidamente, se incubaron los segmentos de CVC's en una botella de cristal con la suspensión de dicha cepa (en concentración  $10^5$  ufc/mL) en BHI durante 6 horas a 37°C [164]. Después se introdujeron las puntas en tubos de plástico estériles individuales y se mantuvieron en refrigeración durante 6 días. Cada día de refrigeración, se realizaron cultivos de las puntas por la técnica de Maki (con 3 puntas distintas para hacer la media) y se incubaron durante 24 horas a 37°C. Seguidamente, se hizo el recuento de colonias cada día de refrigeración con la media de las 3 placas. De esta forma, se obtuvo la cinética del efecto de la refrigeración sobre la carga microbiana durante los 6 días (Fig. 19).

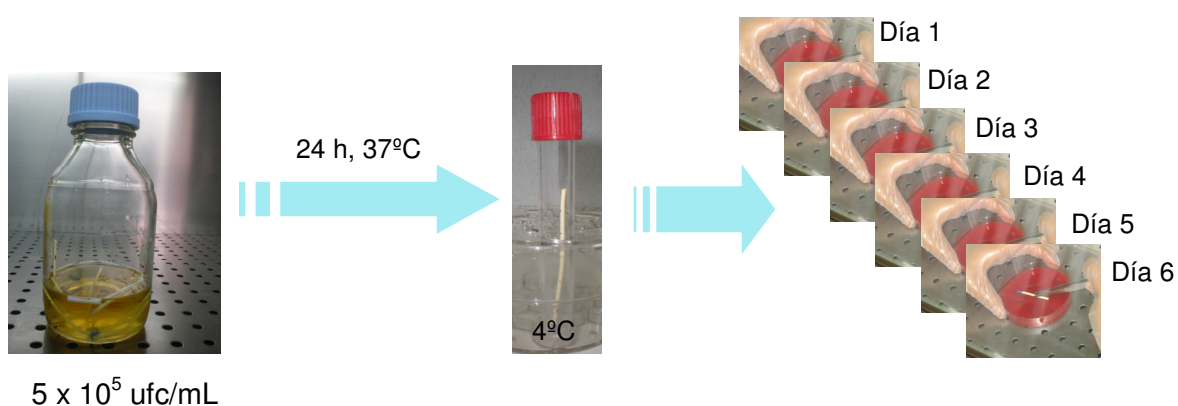


Figura 19. Procedimiento de obtención de la cinética de la carga microbiana por la refrigeración

#### **3.1.9. Estudio del ahorro tras la refrigeración**

A continuación se enumeran cada uno de los materiales necesarios para el cultivo e identificación de microorganismos en el caso de las puntas con cultivo positivo junto con su precio: Placas Agar-Sangre (Biomérieux; Marcy l'Etoile, Francia) 0,22 €, placas Agar-McConkey (TecLaim S.A., Madrid, España) 5,88 €, placas Chrom-Agar (TecLaim S.A., Madrid, España) 2,14 €, POS Combo Panel Type 2S y NEG Combo Panel Type 1S (DADE Behring; Sacramento, California, EE.UU) 8,73 €, Rapid ID 32C para levaduras (Biomérieux; Marcy l'Etoile, Francia) 5,24 €.

La estimación del tiempo de mano de obra por parte del técnico de laboratorio para procesar las puntas de catéter se estableció en 10 minutos (0,17 horas) para aquellas muestras que fueran positivas (tiempo constituido por identificación y registro de la muestra, siembra en placa de agar sangre, lectura del cultivo, identificación de microorganismos y registro de resultados) y en 8 minutos (0,13 horas) para las muestras negativas (que no tienen identificación de microorganismos).

En cuanto al gasto económico que supone mantener a un técnico de laboratorio, si mensualmente su sueldo es de 1.500 € aproximadamente, a la semana serían unos 375 €. Y si trabaja 5 días a la semana durante 7 horas diarias, se invierten 75 €/día, lo que supone 10,7€/hora.

#### **3.1.10. Estrategia del análisis**

El análisis homogéneo de ambos grupos randomizados se desarrolló usando la prueba exacta de Fisher de dos colas para los porcentajes, la de la  $t$  de Student de

### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

dos colas para las medias y la de Mann-Whitney de dos colas para las medianas. El impacto de los 6 días de refrigeración de los CVC's se midió comparando el porcentaje de CVC's significativos en el primer cultivo que dejaron de serlo después de la refrigeración, tanto en el grupo A como en grupo B. La diferencia de porcentajes en ambos grupos ( $t_2-t_1$ ) sería el porcentaje estimado de CVC's que dejarían de ser significativos tras una refrigeración de 6 días (Riesgo Atribuible: RA). Este análisis fue luego realizado usando como unidades de análisis microorganismos Gram-positivos, Gram-negativos y levaduras en recuento significativo en lugar de las puntas de CVC's significativas. La significación del RA se llevó a cabo mediante la prueba exacta de Fisher de dos colas. Los porcentajes se calcularon con un intervalo de confianza del 95% siguiendo una distribución binomial exacta. Un valor para la  $p$  de  $<0,05$  se consideró estadísticamente significativa. El índice de crecimiento de la suspensión de *S. epidermidis* en la superficie de los catéteres refrigerada 6 días se realizó mediante la prueba de ANOVA para la linealidad de un factor con contraste polinomial. Los datos se analizaron por el software SPSS versión 15.0 (Chicago, USA).

## **3.2. RESULTADOS**

### **3.2.1. Carga de trabajo**

#### **a) Ingresos y muestras recibidas en el laboratorio de Microbiología durante el periodo de estudio**

Durante los 18 meses del estudio (enero 2005 – junio 2006) en el laboratorio de Microbiología hubo 96.540 ingresos y se procesaron 265.170 muestras. De ellas, 3.426 fueron muestras de CVC's. Hubo una media de 22.097,5 muestras mensuales, pertenecientes a 2.099 pacientes.

#### **b) Catéteres colonizados**

Resultaron positivos 821 cultivos (24,0%) del total de CVC's procesados en nuestro laboratorio, correspondientes a 671 pacientes.

#### **c) Estimación de la carga de trabajo producida por los catéteres en el laboratorio de Microbiología**

Con los datos anteriores podemos obtener los datos de carga de trabajo. En lo referente al total de CVC's procesados significaron aproximadamente 12,9 CVC's por cada 1.000 muestras totales remitidas a Microbiología y 35,5 CVC's por cada 1.000 ingresos en el hospital. En cuanto a los CVC's colonizados fueron 12,0 CVC's colonizados por cada 1.000 ingresos y resultaron colonizados 7,9 CVC's por cada 1.000 muestras procesadas en Microbiología (Tabla 9).

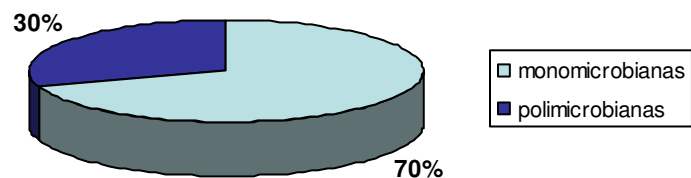
### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

**Tabla 9. Carga de trabajo de los catéteres centrales en el Laboratorio de Microbiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (periodo enero 2005 – junio 2006)**

N. total de muestras	265.160
N. total de admisiones	96.540
Total de CVCs procesados	3.426
CVCs/1.000 muestras	12,9
CVCs/1.000 admisiones	35,5
CVCs colonizados/1.000 muestras	7,9
CVCs colonizados/1.000 ingresos	12,0
% de colonización	24,0

#### **d) Porcentaje de catéteres monomicrobianos y polimicrobianos**

Del total de CVC's colonizados, 572 (70.0%) fueron monomicrobianos y 249 (30.0%) fueron polimicrobianos (Fig. 20).



**Figura 20. Distribución de CVC's según el tipo de colonización**

Si analizamos la distribución de microorganismos dentro de los catéteres que tuvieron población polimicrobiana, la mayoría de ellos estaban colonizados por 2 microorganismos, y ninguno tuvo más de 3 microorganismos (Fig. 21).

### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

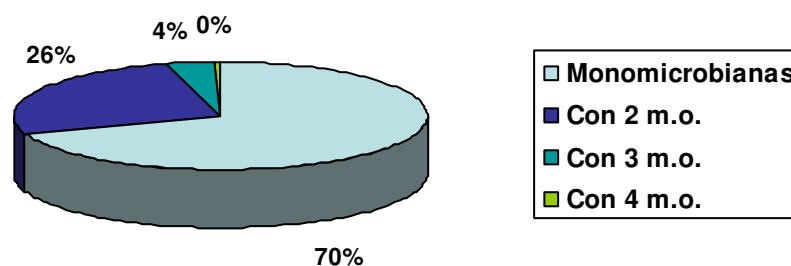


Figura 21. Distribución de CVC's según el tipo de colonización II

#### e) Distribución de los catéteres por tipos de servicios

La distribución de los tipos de servicio de origen de los CVC's se muestra en la figura 22. Como puede observarse, los principales servicios solicitantes fueron las UCIs de adultos y las de neonatos con el 32,7% y 20,9% respectivamente.

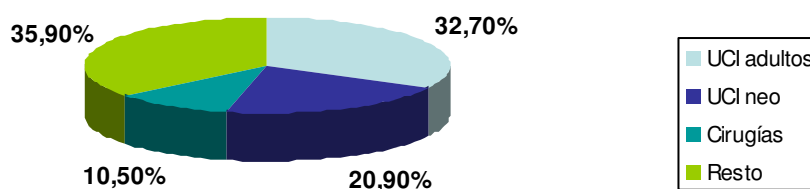


Figura 22. Distribución de los principales servicios solicitantes

#### 3.2.2. Datos de la evaluación de la refrigeración de catéteres

##### a) Tamaño muestral

Se incluyeron en el estudio 855 puntas de catéteres correspondientes a 725 pacientes. Y finalmente, resultaron colonizadas 215 puntas.

#### b) Características de los grupos de aleatorización

En la tabla 10 se recogen las características de los pacientes cuyos 215 CVC's colonizados fueron estudiados. Observamos que hubo mayor número de pacientes varones (60,5%) y la media de edad fue 50,1 (45,4-54,8) años. Por otra parte, la vía más frecuente colonizada fue la vena yugular interna seguido de la subclavia. La media de número de luces fue de 3,4.

Dentro del grupo de pacientes que realmente tuvieron BRC (61) podemos observar que la mayoría pertenecían a servicios de UCI y neonatología (Fig. 23).

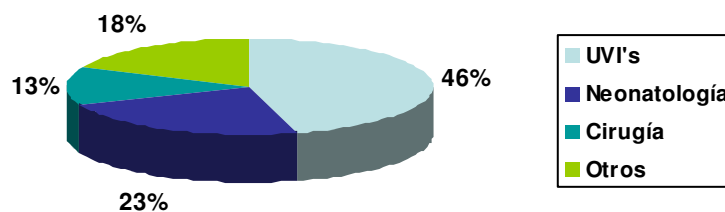


Figura 23. Distribución de servicios en pacientes con BRC



### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

**Tabla 10. Datos demográficos y clínicos de pacientes cuyos 215 CVC's se incluyeron en el estudio**

Variable	Pacientes con puntas de catéteres refrigeradas 24 horas (n=108)	Pacientes con puntas de catéteres refrigeradas 7 días (n=107)	P	Todos los pacientes (N=215)
Edad, media de años	46,1 (38,8-53,5)	53,6 (47,6-59,6)	0,125	50,1 (45,4-54,8)
Sexo masculino	62; 57,4 (47,5-66,9)	68; 63,6 (53,7-72,6)	0,357	130; 60,5 (53,6-67,0)
Duración de catéter, media de días	12,2 (9,2-15,3)	12,5 (9,8-15,3)	0,877	12,4 (10,4-14,4)
Lugar de inserción:			0,173	
Vena yugular interna	53; 49,1 (39,3-5,9)	59; 55,1 (45,2-64,8)		112; 52,1 (45,2-58,9)
Vena subclavia	15; 13,9 (8,0-21,9)	21; 19,6 (12,6-28,4)		36; 16,7 (12,0-22,4)
Vena femoral	21; 19,4 (12,5-28,2)	10; 9,3 (4,6-16,5)		31; 14,4 (10,0-19,8)
Otros	19; 17,6 (10,9-26,1)	16; 15,0 (8,8-23,1)		35; 16,3 (11,6-21,9)
Media de nº de luces (95% IC)	3,5 (3,2-3,7)	3,3 (3,0-3,5)	0,754	3,4 (3,2-3,5)
Composición de poliuretano	92; 85,2 (77,1-91,3)	94; 87,9 (80,1-93,4)	0,690	186; 86,5 (81,2-90,8)

#### c) Especies aisladas en cada grupo

Como era de esperar, la mayoría de los 215 CVC's estaban colonizados por microorganismos Gram-positivos (80%). Los Gram-negativos correspondieron al 12,5% y las levaduras al 7,5%. Dentro de los Gram-positivos, *Staphylococcus coagulasa negativo* fue la especie mayoritaria (76,8%). La media de microorganismos por punta de catéter fue 1,30 (Tabla 11).

### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

**Tabla 11. Características del primer cultivo (antes de la refrigeración) de los 215 CVC's**

Microorganismos	Refrig. 24h (n=108)	Refrig. 7d (n=107)	P	Todos los CVC's
<b>Nº Gram +</b>	<b>114</b>	<b>110</b>		<b>224</b>
SCN	88	84		172
<i>S. aureus</i>	11	18		29
<i>Enterococcus</i> spp.	7	4		11
<i>Corynebacterium</i> spp.	3	2		5
<i>S. viridans</i>	4	1		5
<i>Bacillus</i> spp.	1	1		2
Media nº m.o/CVC	1,06 (0,93-1,18)	1,03 (0,89-1,17)	0,774	1,04 (0,95-1,14)
Mediana nº u.f.c/m.o	300	300	0,731	300
<b>Nº Gram -</b>	<b>16</b>	<b>19</b>		<b>35</b>
Enterobacterias	10	11		21
BGNF	6	8		14
Media nº m.o/CVC	0,15 (0,08-0,22)	0,18 (0,09-0,26)	0,597	0,16 (0,11-0,22)
Mediana nº u.f.c/m.o	250	350	0,926	300
<b>Nº Levaduras</b>	<b>10</b>	<b>11</b>		<b>21</b>
Media nº m.o/CVC	0,09 (0,04-0,15)	0,10 (0,04-0,16)	0,802	0,10 (0,06-0,14)
Mediana nº u.f.c/m.o	140	100	0,588	100

### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

#### d) Análisis del efecto de la refrigeración sobre la pérdida de la significación de los catéteres y de la carga microbiana en cada grupo

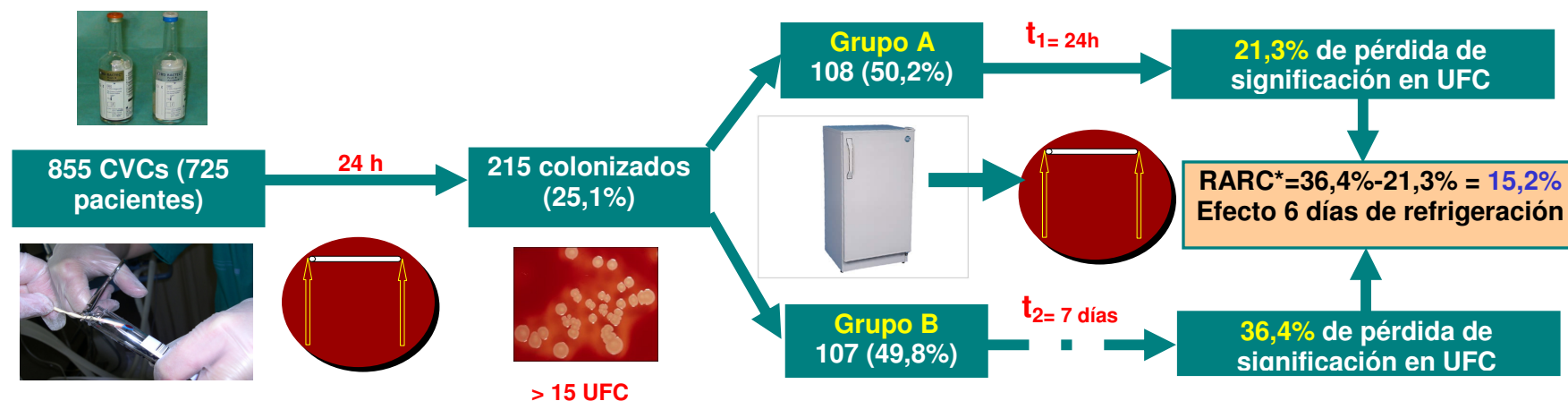
En la tabla 12 observamos que, de los 108 CVC's del grupo de catéteres que se refrigeran 24 horas, el 21,3% de ellos pierden su significación tras dicha refrigeración y el 36,4% aquellos CVC's que se refrigeran 7 días. A partir de estos datos, el RA de los 6 días de refrigeración es de 15,2% (36,4%-21,3%). Si realizamos la misma operación en función del tipo de microorganismos estos porcentajes son: para Gram-positivos 15,4%, para Gram-negativos -4,9% (aumenta el crecimiento con el frío) y para levaduras 25,5%. La pérdida total de significación de todos los microorganismos juntos fue del 13,6% (Fig. 24).

**Tabla 12. Comparación de los resultados del cultivo entre los dos grupos de aleatorización**

	Refrig. 24 h			Refrig. 7d			RA*
	Nº recuentos significativos antes de cultivo	Nº recuentos significativos después de cultivo	Pérdida	Nº recuentos significativos antes de cultivo	Nº recuentos significativos después de cultivo	Pérdida	
Nº CVC's	108	85	21,3%	107	68	36,4%	15,2%
Nº Gram +	114	86	24,6%	110	66	40,0%	15,4%
Nº Gram -	16	11	31,3%	19	14	26,3%	-4,9%
Nº levaduras	10	8	20,0%	11	6	45,5%	25,5%
Nº total m.o	140	105	25,0%	140	86	38,6%	13,6

\*RA: Riesgo Atribuible a los 6 días de refrigeración (IC 95%)

Figura 24. Procedimiento de randomización en la refrigeración de CVC's



\*RARC= Riesgo Atribuible de la Refrigeración para CVC's: Diferencia ( $t_2 - t_1$ ) entre el porcentaje de puntas de catéter que pasan de tener cultivo significativo ( $\geq 15$  UFC) a no significativo ( $< 15$  UFC) después de 7 días de refrigeración y el porcentaje de puntas de catéter que pasan de tener cultivo significativo a no significativo después de 24 h de refrigeración para eliminar el efecto del rodaje del catéter en el cultivo inicial.

RARM= Riesgo Atribuible de la Refrigeración para los microorganismos: Diferencia ( $t_2 - t_1$ ) entre el porcentaje de carga microbiana que pasa de estar en cultivo significativo ( $\geq 15$  UFC) a no significativo ( $< 15$  UFC) después de 7 días de refrigeración y el porcentaje de carga microbiana que pasa de cultivo significativo a no significativo después de 24 h.

#### e) Análisis del impacto de los 6 días de refrigeración en el cuidado de los pacientes

Con motivo de estudiar el impacto de la refrigeración de las puntas de catéter sobre la confirmación de la bacteriemia asociada a catéter, se aplicaron los resultados a aquellos pacientes con BRC. De los 215 CVC's colonizados durante el periodo de estudio, 61 (el 28,4% de todos los catéteres colonizados y el 7,1% de todos los catéteres enviados para cultivo) correspondían a pacientes con BRC. De ellos, 50 (82,0%) ya tenían hemocultivos positivos cuando la punta llegó al laboratorio, con lo que la refrigeración ni siquiera sería necesaria, puesto que se cultivarían en ese mismo momento. Por consiguiente, sólo 11 puntas (18,0%) se habrían tenido que refrigerar en espera de la positividad de los hemocultivos. El tiempo de refrigeración (calculado como tiempo de retraso en la positividad de los hemocultivos en relación con la llegada de la punta) de las 11 puntas sería de 1 día para 7 puntas (11,5% de todas las puntas de pacientes con BRC), 2 días para 1 punta (1,6%), 3 días para 1 punta (1,6%), 4 días para 1 punta (1,6%) y 6 días para 1 punta (1,6%) (Tabla 13).

**Tabla 13. Estimación del efecto de 6 días de refrigeración en el diagnóstico de BRC**

	Efecto estimado de 6 días de refrigeración en el diagnóstico de BRC															
	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	Todos
% BRC	2	0	0	3	1	5	6	16	17	7	1	1	1	0	1	61
% acumulativo	3,3	3,3	3,3	8,2	9,8	18,0	27,9	54,1	82,0	93,4	95,1	96,7	98,4	98,4	100	100
Pérdida relativa (%) de 6 días de refrigeración	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2,5	5,1	7,6	10,1	12,7	15,2	15,2
Pérdida absoluta (%) de los 6 días de refrigeración	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,291	0,083	0,125	0,166	0	0,249	0,91

### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC's

Para calcular la pérdida de significación de los 11 catéteres de la serie por día de refrigeración se consideró que la pérdida de la carga bacteriana de las puntas colonizadas era un proceso lineal. Para confirmarlo, elaboramos un ensayo *in vitro* incubando 6 horas una cepa de *S. epidermidis* productora de biofilm en una suspensión de BHI ( $10^5$  ufc/mL) con puntas de catéteres estériles para que, posteriormente dichas puntas fueran refrigeradas a 4°C durante 6 días. Cada día de refrigeración se realizó un cultivo por la técnica de Maki y se incubó durante 24 horas a 37°C. A continuación, se hicieron los recuentos de colonias de cada día (con 3 puntas para hacer la media). Los resultados muestran que existía una pérdida lineal de la carga microbiana (Test de linearidad de ANOVA;  $R^2=0,38$ ;  $p=0,015$ ) (Fig. 25).



Figura 25. Evolución del crecimiento de *S.epidermidis* en catéter durante 6 días de refrigeración

### *3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC's*

Cuando este descenso lineal de la carga bacteriana se extrapola a nuestros datos, la pérdida de significación por día de refrigeración fue 2,53% (15,2% dividido entre 6 días). Por tanto, la pérdida de significación estimada sería 2,53% para las 7 puntas refrigeradas 1 día (esto es, 0,291% de todos pacientes con BRC), 5,05% para las puntas refrigeradas 2 días (0,083% de todos los pacientes con BRC), 7,58% para las puntas refrigeradas 3 días (0,125% de todos los pacientes con BRC), 5,10% para las puntas refrigeradas 4 días (0,166%) y 15,2% para las refrigeradas 6 días (0,249%). No hay datos de los 5 días porque no hubo ningún paciente cuyos hemocultivos se positivizaran en el día 5º después de la llegada del catéter. Por lo tanto, si se hubiera implementado la refrigeración en la serie estudiada, sólo se habrían informado como “cultivo no significativo” el 0,91% de los catéteres correspondientes a pacientes con BRC, lo que significa, que el 0,91% de los pacientes habrían sido diagnosticados con Bacteriemia No Relacionada a Catéter, cuando en realidad sí lo eran ([Fig. 26](#)).



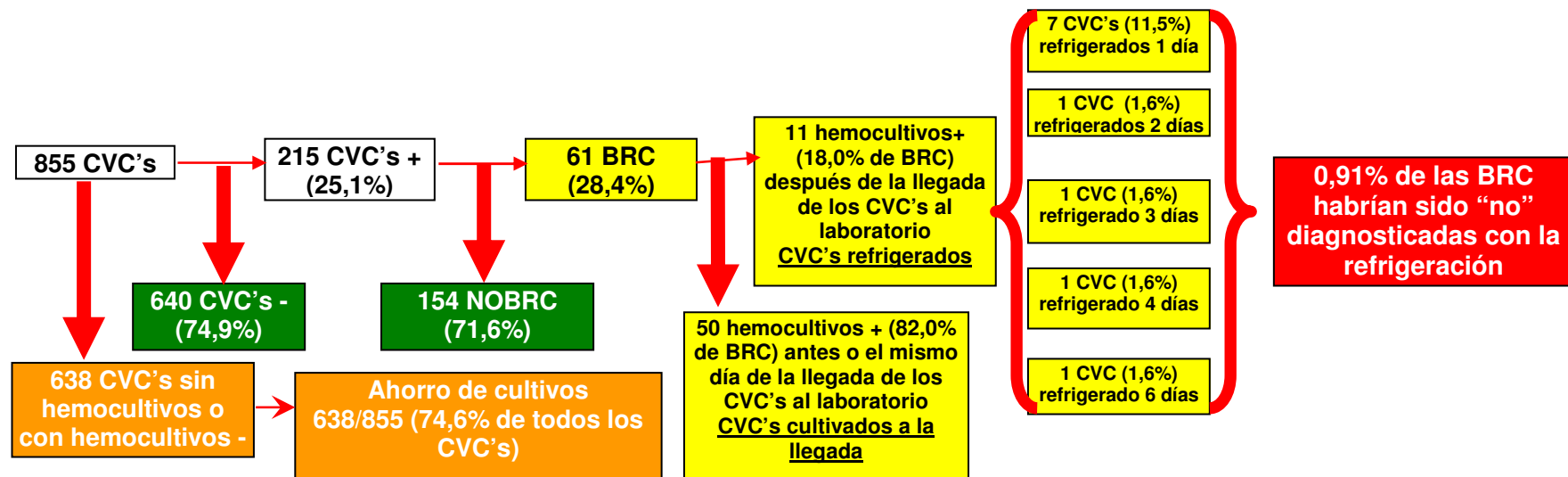


Figura 26. Impacto de los 6 días de refrigeración en el cuidado de pacientes

#### **f) Análisis del ahorro en tiempo y coste del procesamiento de puntas de catéter en el laboratorio tras la refrigeración**

Para demostrar el ahorro que supondría utilizar la medida de la refrigeración sobre la carga de trabajo, analizamos el coste de material y de tiempo empleado por un técnico de laboratorio para cultivar todos los CVC's incluidos en el estudio (855) y se comparó con lo que realmente se trabajaría si sólo cultiváramos los CVC's de aquellos pacientes con hemocultivos positivos (217).

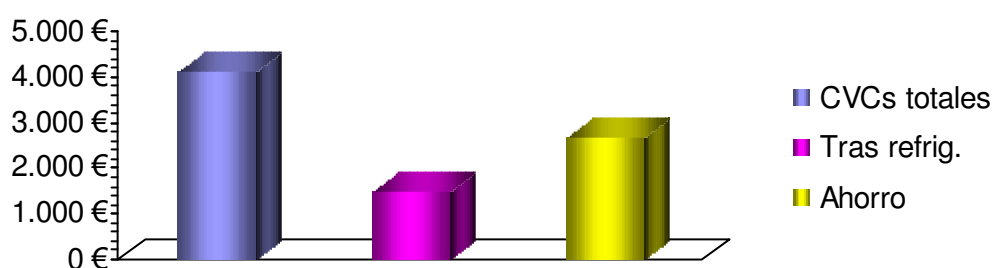
En la tabla 14 se representa el gasto de material, de sueldo de un técnico y de tiempo del total de CVC's llegados al laboratorio y de los pertenecientes a pacientes con hemocultivos positivos. El ahorro global estimado sería el equivalente a 2.663 €, lo que correspondería al 64,4% (Fig. 27). Asimismo, el tiempo global empleado en procesar y analizar todos los catéteres fue de 119,8 horas y el que se emplearía en los de pacientes con hemocultivos positivos sería de 32,2 horas, que correspondería con un 73,1% de ahorro en tiempo.

Asimismo, se reduciría en un 74,6% el número total de catéteres a procesar teniendo en cuenta que sólo 217 puntas correspondían a pacientes con hemocultivos positivos.

### 3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S

**Tabla 14. Datos del ahorro en tiempo y material con la refrigeración**

Grupo (n)	Gasto tiempo (horas)	Gasto sueldo (€)	Gasto material (€)	Gasto total (€)
Total de CVC's (855)	1.189,8	1.282	2.853	4.135
CVC's de pacientes con hemocultivos positivos (217)	32,2	344	1.128	1.472
<b>Ahorro</b>	<b>87,6 (73,1%)</b>	<b>938 (73,1%)</b>	<b>1.725 (60,5%)</b>	<b>2.663 (64,4%)</b>



**Figura 27. Ahorro global tras la refrigeración**

Asimismo, el ahorro de material expresado en función del número de placas y paneles utilizados sería: Paneles 41,2%, placas de agar sangre 70,4%, agar Mc-Conkey 48,6% y Chrom-Agar 38,1%.

Con estos datos se puede concluir que, si utilizamos como “screening” el hecho de que los pacientes tengan hemocultivos positivos, se minimizarían a más de la mitad tanto costes de laboratorio como de tiempo empleado en el procesamiento.

#### **3.3. DISCUSIÓN**

En relación a nuestros datos, las puntas de catéter mandadas al laboratorio de Microbiología usadas para confirmar BRC, se podrían refrigerar hasta 6 días antes de cultivarlas, sin pérdida significativa de carga microbiana. Si se acepta como clínicamente irrelevante la colonización de puntas de catéter en ausencia de BRC, dichas puntas pueden ser refrigeradas y cultivadas únicamente en pacientes con hemocultivos positivos.

La BRC es la primera causa de bacteriemia nosocomial y tiene un impacto significativo en la morbilidad y la mortalidad hospitalaria [165]. La confirmación de la BRC requiere una concordancia entre el microorganismo aislado del hemocultivo y el del cultivo de la punta de catéter.

Las actuales guías del IDSA recomiendan cultivar sólo aquellas puntas de catéter de pacientes con sospecha de BRC y no las de catéteres retirados de forma rutinaria por cualquier otra razón [138]. Sin embargo, una alta proporción de las puntas enviadas para cultivo tienden a ser negativas (74,9%) y sólo una pequeña parte de las colonizadas pertenecen a pacientes con bacteriemia concomitante [138]. Varios autores sugieren que el cultivo de las puntas de catéter deberían ser informadas sólo en pacientes con hemocultivos positivos [160, 166, 167]. Basándonos en estos datos de la literatura, nosotros hemos demostrado que los

### *3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S*

catéteres pueden ser refrigerados y cultivados sólo en pacientes con hemocultivos positivos, lo que corresponde con una muy baja proporción del total de catéteres que llegan al laboratorio (25,4%). Además, como la mayoría de las BRC son confirmadas por los hemocultivos antes de que la punta llegue al laboratorio (82,0%), el número de casos no identificados como BRC usando este procedimiento es mínimo (0,91%).

Todo esto se traduce en la posibilidad de reducir notablemente los gastos en material y tiempo empleados en el procesamiento de las puntas de catéter. Muchos estudios en Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas no otorgan ninguna importancia a la carga de trabajo generada por las muestras de catéter que se envían a los laboratorios de Microbiología. Los actuales datos obtenidos a partir de 3.426 puntas de catéter demuestran que 12,9 CVCs fueron procesados por cada 1.000 muestras y 35,5 CVCs por cada 1.000 ingresos en el hospital [168, 169].

En nuestra institución los CVCs representaron el 1,3% del total de muestras que se procesaron en el laboratorio de Microbiología durante el período de estudio. Incluimos todos los catéteres centrales que fueron enviados consecutivamente al Servicio de Microbiología.

Encontramos un sólo estudio que evalúa la carga de trabajo en 151 hospitales de 26 países europeos participantes y demuestran que existe una diferencia significativa entre las cargas de trabajo en hospitales de Europa y los no pertenecientes a la Comunidad Europea [170]. Los hospitales de Europa procesan más puntas de catéteres cada año (25/1.000 admisiones) de las cuales son positivas el 26,3% lo que podría reflejar la utilización de procedimientos más invasivos en hospitales de

### *3. EFECTO DE LA REFRIGERACIÓN SOBRE LOS CVC'S*

Europa, con una alta tasa de utilización de los catéteres centrales. En nuestra institución el 24,0% de los CVC's que nos enviaron al laboratorio de Microbiología estaban colonizados, según nuestros datos de las UCI de adultos y de neonatos que tienen los mayores porcentajes de catéteres colonizados [18, 44-48].

Dado que estos índices de positividad son muy bajos, sería conveniente buscar una medida para evitar un gasto innecesario en material y tiempo de los catéteres de pacientes sin sospecha de BRC. Por ello, tras analizar lo que se gasta en cultivar todos los CVC's (4.135 €) y lo que se gastaría en el caso de que sólo se cultivaran los CVC's de pacientes con hemocultivos positivos (1.472 €), hemos visto que hay una disminución del gasto del 64,4%.

Por tanto, con la implantación de esta medida para conservar las puntas y cultivarlas sólo cuando el paciente tenga hemocultivos positivos, estaríamos minimizando gastos de material y tiempo en nuestro laboratorio. No obstante, antes de incorporar dicha medida al laboratorio, habrá que demostrar cómo afectarían al manejo clínico del paciente, por ello, en el siguiente objetivo del trabajo se procede a evaluar dicho aspecto.

## PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTE ESTUDIO

- ❖ Póster en el 47<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Chicago, 17 a 20 de septiembre de 2007) *“Are Central Venous Catheter Tip Cultures Reliable After Refrigeration for 6 Days?”* E. Bouza, M. Guembe, H. Gómez, P. Martín-Rabadán, M. Rivera, L. Alcalá. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain.
- ❖ Artículo *“Are Central Venous Catheter Tip Cultures Reliable After Refrigeration for 6 Days?”* E. Bouza, M. Guembe, H. Gómez, P. Martín-Rabadán, M. Rivera, L. Alcalá. Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases, Jul. 2009, pág. 241-246.

## **4. RESPUESTA A LA 2ª PREGUNTA**

**¿CUÁL ES EL IMPACTO CLÍNICO Y EL  
AHORRO EN CARGA DE TRABAJO QUE  
PODRÍA SUPONER CULTIVAR SÓLO LAS  
PUNTAS DE CATÉTERES DE PACIENTES  
BACTERIÉMICOS?**



## **4. ¿CUÁL ES EL IMPACTO CLÍNICO Y EL AHORRO EN CARGA DE TRABAJO QUE PODRÍA SUPONER CULTIVAR SÓLO LAS PUNTAS DE CATÉTERES DE PACIENTES BACTERIÉMICOS?**

Como ya ha sido comentado, cuando a un clínico le llega la información del cultivo de la punta de un catéter, dicha información no siempre es bien interpretada. Esto ocurre mayoritariamente cuando el paciente no tiene manifestaciones aparentes de bacteriemia y se tiende a tratar con antimicrobianos lo que sería una colonización. Hasta ahora no hay estudios que demuestren qué consecuencias tiene este hecho sobre el manejo clínico del paciente y aparece como un “aspecto no resuelto” en las recientes Guías de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Manejo de las Infecciones Relacionadas con Catéteres Endovasculares (IDSA) [14].

En este estudio quisimos analizar el valor del cultivo y de la información de la punta de catéteres en pacientes con hemocultivos negativos, para ello, nos basamos en la hipótesis de que no cultivar las puntas de catéter en pacientes no bacteriémicos o fungémicos no se asocia con peor pronóstico del paciente y podría tener un impacto positivo en el uso de antimicrobianos y en la carga de trabajo del laboratorio de Microbiología. Para ello, realizamos un estudio prospectivo y randomizado comparando consecuencias económicas y microbiológicas de dos rutinas de laboratorio distintas para el procesamiento de puntas de CVCs.

## 4.1. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1.1. Características del centro

(Véase apdo. 3.1.1.)

### 4.1.2. Diseño del estudio

El estudio, que se hizo de forma prospectiva, tuvo dos fases debido a la necesidad de aportar más muestras, que se comprenden entre: Noviembre de 2005 - Marzo de 2006 y Marzo de 2007 - Junio de 2007 (9 meses).

Los criterios de inclusión y exclusión son iguales que en los apartados anteriores.

### 4.1.3. Obtención de datos

Con objetivo de no interferir en el manejo clínico de los pacientes, los datos se recogieron en un protocolo pre-establecido inmediatamente después del alta hospitalaria o muerte. Los datos clínicos incluyeron características demográficas, gravedad de la enfermedad de base (índices de McCabe y Jackson) y factores de co-morbilidad en relación al índice de Charlson. Para pacientes adultos en UCI, se calculó la gravedad de la enfermedad por el índice APACHE II en el momento de la retirada del catéter (en pacientes con más de un catéter, se consideró el máximo APACHE II alcanzado) y el máximo índice de gravedad alcanzado hasta la retirada del catéter. También se recogieron datos microbiológicos de la punta del catéter y de hemocultivos. Otros datos relevantes incluidos fueron: Neutropenia previa (neutrófilos  $\leq 500/\mu\text{L}$ ) hasta 7 días antes de la retirada del catéter, trasplante y

tratamiento inmunosupresor (quimioterapia, radioterapia o esteroides) en el mes previo. Asimismo, se recogieron datos de procedimientos quirúrgicos en el momento de admisión y uso de antibióticos hasta 30 días antes. Como variables finales del estudio se recogieron los siguientes a partir del día de retirada: tratamiento antibiótico, días febriles, cambio de antibióticos, efectos adversos asociados a los antimicrobianos (si estaban recogidos de forma específica en la historia) y número de episodios de Infección por *Clostridium difficile* (ICD). Finalmente, incluimos mortalidad y días de estancia hospitalaria (Anexos 2 y 3).

##### **4.1.4. Obtención de muestras**

(Véase apdo. 3.1.4.)

##### **4.1.5. Criterios de interpretación**

(Véase apdo. 3.1.5.)

##### **4.1.6 Aleatorización de las muestras**

Se utilizó una aleatorización simple 1:1 realizada por el ordenador para la distribución de catéteres a dos rutinas.

##### **4.1.7. Procedimiento de randomización y protocolo de envío de la información del cultivo de la punta de catéter**

Todas las puntas recibidas en el laboratorio se aleatorizaron (Anexo 4) a dos rutinas: en la rutina A se cultivaron todas por la técnica de Maki, y en la rutina B sólo se cultivaron las puntas de catéter de aquellos pacientes que presentaran posible


#### 4. IMPACTO DE DOS PAQUETES DE MEDIDAS

bacteriemia concomitante, es decir, que tuvieran hemocultivos positivos durante los 7 días posteriores al día de retirada del catéter (extraídos 7 días antes o después del día de retirada). (Decimos “posible” puesto que parte de los pacientes con hemocultivos positivos se correspondían con contaminaciones y no eran bacteriemias reales). Aunque inicialmente, la aleatorización se refería al hecho de cultivar o no la muestra de catéter, se decidió realizar como medida de salvaguarda una modificación en la metodología de trabajo que consistió en la realización del cultivo pero sin emisión del informe con el resultado, de manera que se pudiese acceder a él en caso de reclamación por parte del clínico o por positividad de los hemocultivos sin tener que esperar al cultivo.

Aquellos CVC's que pertenecieran al mismo paciente y llegaran durante un máximo de 30 días después de cuando llegó el primer CVC de ese paciente, se aleatorizaron igual que ese primer CVC. Si eran de 1 mes después, se volvía a aleatorizar el paciente como si fuera otro distinto.



Del listado de todos los pacientes aleatorizados cada día, se rellenaba una hoja con los números de los CVC's asignados a la rutina B, cuyos cultivos no debían ser informados, y el facultativo sacaba un informe con el siguiente comentario: *“La información referente al cultivo de la punta del catéter enviada al laboratorio, está retenida en el Servicio de Microbiología por no tener constancia de que este paciente tenga bacteriemia. Para cualquier información que pudiera precisar debe llamar al laboratorio de Microbiología. (75001, Dr. Martín-Rabadán)”* (Fig. 28).

#### 4. IMPACTO DE DOS PAQUETES DE MEDIDAS



**Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón**  
SaludMadrid Servicio de Microbiología

Laboratorio certificado por Aenor según  
ISO 9001/2000. Nº ER-1192/2001



### SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

COPIA INFORME Fecha 1ª emisión : 18.05.2006 Página: 1

Paciente :  
N.H.C. :  
Servicio :  
Cama :

Nº Muestra : 57676 Fecha de registro : 25.04.2006

---

Tipo de Muestra : CATÉTER VASCULAR

--- BACTERIOLOGIA GENERAL I ---

CULTIVO

La información referente al cultivo de la punta del catéter enviada al laboratorio está retenida en el Servicio de Microbiología, por no tener constancia de que este paciente tenga bacteriemia.  
Para cualquier información que pudiera precisar debe llamar al laboratorio de microbiología  
Nº 75001 (Dr. Pablo Martín-Rabadán)

**Figura 28. Informe de puntas de la rutina B**

Una vez realizado el procedimiento durante los 9 meses, se procedió a rellenar los protocolos con toda la información del paciente y de su(s) CVC(s).

##### 4.1.8. Análisis de datos y medida de variables finales

Nuestras variables finales fueron: mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria, Dosis Diarias Definidas (DDDs) de antibióticos recibidos después de la retirada del catéter, efectos adversos y coste relacionado con el uso de antibióticos, incluyendo el número de ICD, cambio en agentes antimicrobianos y días febriles hasta 7 días después de la retirada del catéter. También se estimó la reducción de la carga de trabajo microbiológico por la randomización.

#### *4. IMPACTO DE DOS PAQUETES DE MEDIDAS*

La primera hipótesis de trabajo fue que la rutina B conllevaría una mayor reducción de carga de trabajo y costes asociados que la rutina A. Nuestra segunda hipótesis predefinida fue que la rutina B no sería inferior que la A en cuanto a mortalidad, y no inferior o superior respecto a variables asociadas a morbilidad (tiempo de estancia hospitalaria, DDDs de antibióticos recibidos después de la retirada del catéter, efectos adversos relacionados con los antibióticos, número de ICD, cambio de terapia antimicrobiana y días febriles hasta 7 días después de la retirada del catéter), o costes relacionados con el uso de antibióticos.

Una estimación basada en la comparación de dos o más parámetros cualitativos con una diferencia del 10%, considerando una potencia del 80% (con un error  $\alpha$  de 0,005), nos forzó a conseguir un tamaño muestral de 1.000-1.500 puntas de catéter. Sobre este tamaño muestral, pudimos detectar diferencias de una unidad, con altas desviaciones estándar, al comparar variables cuantitativas entre los dos grupos de randomización.

Respecto a la mortalidad, se definió no inferioridad de tal manera que el límite superior de los dos extremos del IC 95% para la diferencia en el porcentaje de pacientes que murieron en el periodo de seguimiento debe ser  $< 2\%$ . Por debajo de la hipótesis del 3% de incidencia para cada grupo, y considerando una potencia del 80% para detectar no inferioridad (con un error  $\alpha$  de 0,005), estimamos previamente un tamaño muestral de alrededor de 1.500 muestras por rutina.

Primeramente se compararon datos basales y variables finales entre todos los pacientes incluidos (Rutina A y B). Después se realizaron 2 subanálisis comparando

datos basales y variables finales de: 1) pacientes bacteriémicos, y 2) pacientes no-bacteriémicos.

Las variables continuas se compararon usando la prueba de la  $t$  de Student para variables con distribución normal y la prueba de Mann-Whitney, mediana o Kruskal-Wallis para variables de distribución no-normal. Las variables categóricas se evaluaron por la prueba exacta de Fisher de dos colas o el Chi cuadrado.

Los valores se expresaron como medias (95% intervalo de confianza [IC]) o medianas (rango intercuartílico, [RIQ]) para variables continuas y como porcentajes, con un IC 95%, cuando fuera aplicable, para variables categóricas. Para determinar la significación estadística se usaron las pruebas de dos colas de significación con un valor de  $p < 0.05$ .

Todos los datos fueron introducidos en una base de datos Access® y posteriormente exportados a SPSS® (SPSS, Inc, 14.0, Chicago, Illinois, EE.UU) para el análisis estadístico.

## 4.2. RESULTADOS

### 4.2.1. Carga de trabajo

#### **a) Ingresos y muestras recibidas en el laboratorio de Microbiología durante el periodo de estudio**

Durante los 9 meses de estudio (noviembre 2005 – marzo 2006 y marzo 2007 – junio 2007) en el laboratorio de Microbiología hubo 55.954 ingresos y se procesaron

110.546 muestras. De ellas, 1.209 fueron muestras de CVC's. Hubo una media de 9.212,2 muestras mensuales, pertenecientes a 836 pacientes.

##### **b) Catéteres colonizados**

Resultaron positivos 287 cultivos (23,7%) del total de CVC's procesados en nuestro laboratorio, correspondientes a 248 pacientes.

##### **c) Estimación de la carga de trabajo producida por los catéteres**

Con los datos anteriores podemos obtener los datos de carga de trabajo. En lo referente al total de CVC's procesados significaron aproximadamente 11,0 CVC's por cada 1.000 muestras totales remitidas a Microbiología y 21,6 CVC's por cada 1.000 ingresos en el hospital. En cuanto a los CVC's colonizados fueron 7,2 CVC's colonizados por cada 1.000 ingresos y resultaron colonizados 2,6 CVC's por cada 1.000 muestras procesadas en Microbiología (Tabla 15).

**Tabla 15. Carga de trabajo de los catéteres centrales en el Laboratorio de Microbiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (periodo noviembre 2005 – marzo 2006 y marzo 2007 – junio 2007)**

N. total de muestras	110.546
N. total de admisiones	55.954
Total de CVCs procesados	1.209
CVCs/1.000 muestras	11,0
CVCs/1.000 admisiones	21,6
CVCs colonizados/1.000 muestras	2,6
CVCs colonizados/1.000 ingresos	7,2
% de colonización	23,7



**d) Porcentaje de catéteres monomicrobianos y polimicrobianos**

Del total de CVC's procesados, 201 CVC's (70.0%) fueron monomicrobianos y 80 CVC's (30.0%) fueron polimicrobianos (Fig. 29).

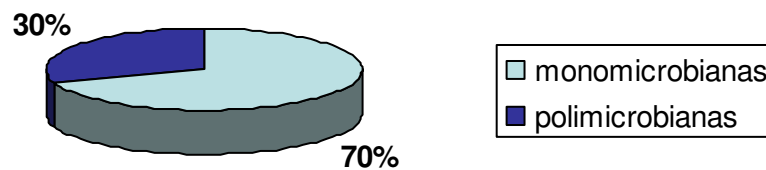


Figura 29. Distribución de CVC's según el tipo de colonización

**e) Distribución de los catéteres por tipos de servicios**

La distribución de los tipos de servicios de origen de los 1.000 CVC's estudiados se muestra en la figura 30. Como puede observarse, los principales servicios solicitantes fueron las UCI de adultos y las de neonatos con el 34,3% y 16,8% respectivamente.

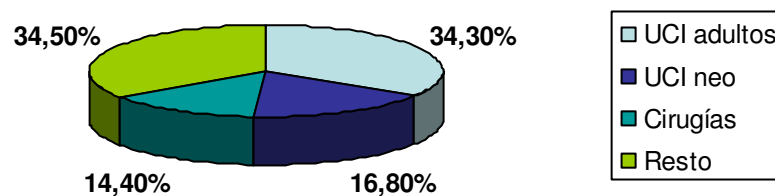


Figura 30. Distribución de los principales servicios solicitantes

**4.2.2. Datos de la comparación del impacto clínico de dos paquetes de medidas para el cultivo de catéteres en pacientes con sospecha de bacteriemia relacionada con el catéter**

**a) Tamaño muestral**

Durante el periodo de estudio, se randomizaron 992 puntas de catéter pertenecientes a 740 pacientes y, finalmente, se analizaron 855 puntas de catéter (640 pacientes), de las cuales 426 puntas (318 pacientes) fueron asignadas a la rutina A y 429 puntas (322 pacientes) a la rutina B.

**b) Características demográficas, evolutivas y microbiológicas de toda la población**

Inicialmente realizamos un análisis global de todos los pacientes asignados tanto a la rutina A como a la B (tabla 16, tabla 17). Ambas poblaciones fueron similares en relación a: edad, sexo, servicio hospitalario, gravedad de condiciones de base, índice de comorbilidad, incidencia y gravedad de las infecciones sistémicas, score APACHE II y hemocultivos.

La media de edad global fue de 51,6 años (RIQ: 1,9-71,7) con predominio del sexo masculino (60,8%).

La mayoría de los catéteres recibidos en el laboratorio de Microbiología fueron CVCs convencionales, no-tunelizados, no recubiertos de antimicrobianos, de poliuretano y catéteres vasculares centrales de corta duración (media de días: 9,0), cuya retirada

#### 4. IMPACTO DE DOS PAQUETES DE MEDIDAS

se debió a la sospecha clínica de infección sistémica en 412/855 (48,2%). El resto de características de los catéteres pueden verse en la tabla 16.

De las 426 puntas asignadas a la rutina B, hubo 98 (80 pacientes) que tuvieron que recuperarse de la refrigeración para cultivo debido a que los hemocultivos se positivizaron (88 puntas [70 pacientes]) – hubo cultivos contaminantes en 15 puntas (10 pacientes) – y por petición clínica (9 puntas [9 pacientes]). El caso restante fue una punta que se procesó por error en un paciente al que no se le tomaron hemocultivos.

Las bacteriemias/fungemias significativas se diagnosticaron en 103 de los 640 pacientes (16,1%): 43/318 (13,5%) en la rutina A vs. 60/322 (18,6%) en la rutina B ( $p=0,08$ ). Los episodios de BRC se diagnosticaron en 45 de las 103 bacteriemias (43,7%): 19/318 (6,0%) en pacientes de la rutina A y 26/322 (8,1%) en pacientes de la rutina B ( $p=0,29$ ).

Cuando comparamos la evolución de ambas rutinas, fuimos incapaces de demostrar diferencias significativas en mortalidad (rutina A: 43/318-13,5%- vs. rutina B: 56/322-17,4%-,  $p = 0,58$ ) o en días de estancias hospitalaria después de la retirada del catéter (media de días: 32,0 vs. 30,0,  $p = 0,85$ ).

En relación al uso de antibióticos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos rutinas respecto a número de DDDs, cambio de antibióticos después de la retirada del catéter, media de días de tratamiento, efectos adversos o costes asociados. No obstante, los pacientes pertenecientes a la rutina A tuvieron una

#### 4. IMPACTO DE DOS PAQUETES DE MEDIDAS

mayor tendencia a desarrollar más episodios de ICD, pero sin significación estadística (13/318, 4,1% vs. 6/322, 1,9%;  $p = 0,09$ ) (Tabla 17).

**Tabla 16. Datos clínicos y microbiológicos de los 640 pacientes incluidos**

Variable	Total Pacientes, n = 640 Catéteres, n = 855	Rutina A Pacientes, n = 318 Catéteres, n = 426	Rutina B Pacientes, n = 322 Catéteres, n = 429	P
Edad*, años	51,6 (1,9-71,7)	52,1 (0,3-71,8)	51,6 (5,8-71,2)	0,75
Sexo, masculino**	389 (60,8)	201 (63,2)	188 (58,4)	0,21
Unidad hospitalaria de ingreso**				0,47
Médica (adultos)	136 (21,3)	68 (21,4)	68 (21,1)	
Quirúrgica (adultos)	125 (19,5)	64 (20,1)	61 (18,9)	
UCI (adultos)	204 (31,9)	99 (31,1)	105 (32,6)	
Pediatria/Neonatología	118 (18,4)	53 (16,7)	65 (20,2)	
UCI pediatría/neonatología	57 (8,9)	34 (10,7)	23 (7,1)	
Índice de gravedad de enfermedad de base McCabe-Jackson**				0,15
Rápidamente fatal	7 (1,1)	2 (0,6)	5 (1,6)	
Últimamente fatal	64 (10,0)	26 (8,2)	38 (11,8)	
No-fatal	569 (88,9)	290 (91,2)	279 (86,6)	
Índice de co-morbilidad de Charlson*	1,0 (0-2,7)	1,0 (0-2,0)	1,0 (0-3,0)	0,12
Neutropenia previa **	14 (2,2)	4 (1,3)	10 (3,1)	0,11
Cirugía durante el ingreso**	359 (56,1)	183 (57,5)	176 (54,7)	0,46
Terapia inmunosupresora reciente (30 días antes de insertar catéter)**	84 (13,1)	38 (11,9)	46 (14,3)	0,38
Trasplante**	37 (5,8)	18 (5,7)	19 (5,9)	0,89
Antibióticos en el mes previo a la retirada del catéter**	473 (73,9)	236 (74,2)	237 (73,6)	0,86
Índice de máxima gravedad de sepsis alcanzado hasta retirada de catéter**				0,71
Infección no sistémica	337 (52,7)	165 (51,9)	172 (53,4)	
Sepsis	165 (25,8)	86 (27,0)	79 (24,5)	
Sepsis grave	62 (9,7)	32 (10,1)	30 (9,3)	
Shock séptico	54 (8,4)	27 (8,5)	27 (8,4)	
Fallo multiorgánico	22 (3,4)	8 (2,5)	14 (4,3)	
Ingreso en UCI**	496 (77,5)	241 (75,8)	255 (79,2)	0,30
Índice APACHE II (n = 342)*	7,0 (5,0-11,0)	7,0 (5,0-11,0)	7,0 (5,0-11,0)	0,71
Hemocultivos sacados**	323 (50,5)	164 (51,6)	159 (49,4)	0,58
Hemocultivos positivos**	103 (16,1)	43 (13,5)	60 (18,6)	0,08
Hemocultivos sacados tras retirada de catéter**	81/640 (12,7)	45/318 (14,2)	36/322 (11,2)	0,26
Tipo de catéter				0,41
CVC convencional	583 (68,2)	281 (66,0)	302 (70,4)	
PICC	162 (18,9)	86 (20,2)	76 (17,7)	
Arterial	45 (5,3)	22 (5,2)	23 (5,4)	
Swan-Ganz	31 (3,6)	20 (4,7)	11 (2,6)	
Periférico	34 (4,0)	17 (4,0)	17 (4,0)	
Días de catéter*	9,0 (6,0-13,0)	9,0 (6,0-13,0)	9,0 (6,0-14,0)	0,96
Catéteres No tunelizados**	844 (98,7)	423 (99,3)	421 (98,1)	0,13
Lugar de inserción**				0,72
Vena subclavia	242 (28,3)	117 (27,5)	125 (29,1)	
Vena yugular	234 (27,4)	124 (29,1)	110 (25,6)	
Extremidades superiores	213 (24,9)	109 (25,6)	104 (24,2)	
Vena femoral	133 (15,6)	61 (14,3)	72 (16,8)	
Umbilical (vena or arteria)	12 (1,4)	5 (1,2)	7 (1,6)	
Otro	21 (2,4)	10 (2,3)	11 (2,6)	
Cultivo de punta positivo	207/855 (24,2)	105/426 (24,6)	102/429 (23,8)	0,77

NOTA. \* Valores expresados como mediana (Rango Intercuartílico, RIQ, p25-p75) \*\* Valores expresados como n° (%) de pacientes. Abreviaturas: CVC, Catéter Venoso Central

Tabla 17. Análisis de variables finales

Variable	Total n = 640	Rutina A n = 318	Rutina B n = 322	P
Días febriles en la semana posterior a la retirada del catéter*	0,37 (0,27-0,47)	0,40 (0,25-0,55)	0,34 (0,21-0,48)	0,82
Tratamiento antibiótico tras la retirada***	429 (67,0)	210 (66,0)	219 (68,0)	0,59
Días de tratamiento**	11,0 (6,0-15,0)	11,0 (6,0-15,0)	10,0 (6,0-16,0)	
DDDs**	11,0 (2,0-27,0)	12,5 (2,4-28,5)	10,0 (1,6-26,2)	0,27
DDDs (niños excluidos, n = 312)**	17,4 (8,4-37,3)	20,0 (10,0-39,4)	16,0 (7,0-33,0)	0,11
Cambios en el tratamiento***	63 (9,8)	33 (10,4)	30 (9,3)	0,65
Efectos adversos relacionados***	21 (3,3)	13 (4,1)	8 (2,5)	0,26
Coste (€)**	233,5 (20,1-945,3)	290,6 (21,1-1.141,9)	175,0 (17,3-866,2)	0,33
Coste (€)** (adultos, n = 312)	551,0 (125,9-1.578,0)	597,7 (159,3-1.751,5)	485,6 (110,3-1.167,5)	0,18
Episodios de ICD tras la retirada***	19 (3,0)	13 (4,1)	6 (1,9)	0,09
Días de estancia hospitalaria**	31,0 (17,0-57,8)	32,0 (16,7-57,0)	30,0 (16,7-59,2)	0,85
Mortalidad al alta***	99 (15,5)	43 (13,5)	56 (17,4)	0,18

NOTA. \*Valores expresados como media (95% Intervalo de Confianza, IC) \*\* Valores expresados como mediana (Rango Intercuartílico, RIQ, p25-p75) \*\*\* Valores expresados como n° (%) de pacientes. Abreviaturas: DDDs, Dosis Diarias Definidas. ICD, Infección por *Clostridium difficile*

### c) Comparación de resultados en pacientes bacteriémicos o fungémicos

Con objeto de demostrar que la población con bacteriemia o fungemia no tuvo peor pronóstico a la hora de ser enrolada en la rutina A o B, se compararon dichos pacientes entre los dos grupos y no hubo, por tanto, diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de ambos grupos respecto a datos demográficos ni evolutivos (Tabla 18).

**Tabla 18. Comparación de datos demográficos, clínicos y evolutivos de pacientes con bacteriemia/fungemia concomitante**

Variable	Total n = 103	Rutina A N = 43	Rutina B N = 60	P
Edad*, años	56,5 (0,1-73,9)	61,7 (0,1-74,4)	53,8 (0,1-73,4)	0,54
Sexo**, masculino	62 (60,2)	23 (53,5)	39 (65,0)	0,24
Unidad hospitalaria de ingreso				0,92
Médica (adultos)	10 (9,7)	5 (11,6)	5 (8,3)	
Quirúrgica (adultos)	19 (18,4)	7 (16,3)	12 (20,0)	
UCI (adultos)	42 (40,8)	17 (39,5)	25 (41,7)	
Pediatria/Neonatología	18 (17,5)	7 (16,3)	11 (18,3)	
UCI pediatria/neonatología	14 (13,6)	7 (16,3)	7 (11,7)	
Índice de gravedad de enfermedad de base McCabe-Jackson				0,49
Rápidamente fatal	1 (1,0)	0 (0)	1 (1,7)	
Últimamente fatal	10 (9,7)	3 (7,0)	7 (11,7)	
No-fatal	92 (89,3)	40 (93,0)	52 (86,7)	0,30
Índice de co-morbilidad de Charlson	1,0 (0-2,0)	0 (0-2,0)	1,5 (0-3,0)	0,7
Neutropenia previa	2 (1,9)	0 (0)	2 (3,3)	0,51
Cirugía durante el ingreso	67 (65,0)	27 (62,8)	40 (66,7)	0,68
Terapia inmunosupresora reciente (30 días antes de insertar catéter)	10 (9,7)	2 (4,7)	8 (13,3)	0,19
Trasplante	4 (3,9)	1 (2,3)	3 (5,0)	0,64
Antibióticos en el mes previo a la retirada del catéter	98 (95,1)	39 (90,7)	59 (98,3)	0,16
Episodios BRC	45/103 (43,7)	19/43 (44,2)	26/60 (43,3)	0,93
Índice de máxima gravedad de sepsis alcanzado hasta retirada de catéter				0,56
Infección no sistémica	19 (18,4)	8 (18,6)	11 (18,3)	
Sepsis	46 (44,7)	21 (48,8)	25 (41,7)	
Sepsis grave	19 (18,4)	7 (16,3)	12 (20,0)	
Shock séptico	12 (11,7)	6 (14,0)	6 (10,0)	
Fallo multiorgánico	7 (6,8)	1 (2,3)	6 (10,0)	
Ingreso en UCI	89 (86,4)	37 (86,0)	52 (86,7)	0,93
Índice APACHE II (n = 342)	11,0 (6,0-14,2)	11,0 (7,0-14,7)	11,0 (5,7-13,5)	0,51
Catéter retirado por sospecha de infección sistémica**	93 (90,3)	37 (86,0)	56 (93,3)	0,31
Días febriles en la semana posterior a la retirada***	0,69 (0,36-1,02)	0,60 (0,11-1,10)	0,75 (0,30-1,20)	0,73
Tratamiento antibiótico tras la retirada**	100 (97,1)	42 (97,7)	58 (96,7)	1
Días de tratamiento*	14,0 (10,2-20,0)	14,5 (11,0-18,5)	14,0 (10,0-21,2)	0,97
DDD*	15,2 (1,3-43,8)	17,1 (1,4-40,5)	12,0 (1,3-48,1)	0,98
DDD (niños excluidos, n= 380)*	27,2 (13,8-49,8)	27,2 (16,2-47,6)	27,7 (12,0-55,7)	0,96
Cambios en el tratamiento**	22 (21,4)	9 (20,9)	13 (21,7)	0,93
Efectos adversos relacionados**	3 (2,9)	0 (0)	3 (5,0)	0,26
Coste (€)*	540,8 (45,3-1.654,7)	530,8 (79,7-1.721,1)	540,8 (36,9-1.380,3)	0,99
Episodios de ICD tras la retirada**	6 (5,8)	4 (9,3)	2 (3,3)	0,23
Días de estancia hospitalaria*	55,0 (32,0-86,0)	57,0 (32,0-88,0)	51,5 (32,7-85,0)	0,92
Mortalidad al alta**	24 (23,3)	9 (20,9)	15 (25,0)	0,63

NOTA. \* Valores expresados como mediana (Rango Intercuartílico, RIQ, p25-p75) \*\* Valores expresados como nº (%) de pacientes \*\*\* Valores expresados como media (95% Intervalo de Confianza, IC). Abreviaturas: CVC, Catéter Venoso Central. DDDs, Dosis Diarias Definidas. ICD, Infección por *Clostridium difficile*.

##### **d) Comparación de resultados en pacientes no bacteriémicos o fungémicos**

En la tabla 19 se puede ver la comparación clínica y evolutiva del total de pacientes no bacteriémicos o fungémicos (517). La media de edad fue 51,6 años (RIQ: 6,2-71,6) con predominio de varones (315/517, 60,9%). La mayoría de las puntas recibidas procedían de pacientes ingresados en Servicios de cuidados no intensivos (323/517, 62,5%). Las condiciones de base analizadas por los índices de McCabe y Jackson revelaron que la mayoría de los pacientes tenían enfermedad no fatal (458/517, 88,6%), los índices de co-morbilidad de Charlson fueron bajos (media 1,0, RIQ: 0-3,0), y la presencia de cualquier otro factor de riesgo de infección como neutropenia, trasplante o terapia inmunosupresora reciente fueron también poco frecuentes.

Una elevada proporción de esta población requirió ingreso en UCI, generalmente postquirúrgico (388/517, 75,5%). Cuando se compararon las variables entre las dos rutinas, no hubo diferencias significativas, a excepción de la toma de hemocultivos, que fue más frecuente en casos de la rutina A que en los de la rutina B (121/275 catéteres, 44,0% vs. 80/242, 33,1%;  $p = 0,01$ ). Sin embargo, cuando analizamos si los hemocultivos se obtuvieron después del proceso de randomización (tras la retirada del catéter), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (tabla 19).

Tampoco se encontraron diferencias significativas entre las dos rutinas respecto a mortalidad (34/275-12,4%- vs. 38/242-15,7%-,  $p = 0,27$ ), días de estancia hospitalaria (media de días 28,0 vs. 25,5,  $p = 0,45$ ) o tratamiento antimicrobiano

recibido. Sin embargo, en la rutina A, tanto los cambios en la terapia antimicrobiana, que generalmente se deben al añadido de nuevos antibióticos (24/275, 8,7% vs. 11/242, 4,5%;  $p = 0,06$ ), como los episodios de ICD (9/275, 3,2% vs. 4/242, 1,7%;  $p = 0,09$ ) tuvieron cierta tendencia a ser más frecuentes después de la retirada del catéter. Además, los días de terapia antimicrobiana y el número de DDDs fueron significativamente más elevados en la rutina A: 10,0 días (RIQ: 6,0-14,0) vs. 8,0 días (RIQ: 4,7-12,2),  $p = 0,03$ ; 10,8 DDDs (RIQ: 2,4-26,9) vs. 7,5 DDDs (RIQ: 1,5-20,0),  $p = 0,03$ . Cuando analizamos diferencias en el número de DDDs entre los grupos excluyendo a la población infantil, éstas seguían siendo significativas ( $p = 0,003$ ). En cuanto al coste del tratamiento antimicrobiano por paciente, la rutina A tuvo valores significativamente mayores: 222,3 € (RIQ: 20,3-1.030,6) vs. 109,1 € (RIQ: 10,9-653,2),  $p = 0,05$ .



**Tabla 19. Comparación de datos demográficos, clínicos y evolutivos de pacientes sin bacteriemia/fungemia concomitante**

Variable	Total n = 517	Rutina A n = 275	Rutina B n = 242	P
Edad*, años	51,6 (6,2-71,6)	51,5 (0,5-71,6)	51,7 (6,6-71,5)	0,93
Sexo**, masculino	315 (60,9)	178 (64,7)	137 (56,6)	0,06
Unidad hospitalaria de ingreso				NS
Médica (adultos)	124 (24,0)	63 (22,9)	61 (25,2)	
Quirúrgica (adultos)	103 (19,9)	57 (20,7)	46 (19,0)	
UCI (adultos)	151 (29,2)	82 (29,8)	69 (28,5)	
Pediatria/Neonatología	96 (18,6)	46 (16,7)	50 (20,7)	
UCI pediatria/neonatología	43 (8,6)	27 (9,8)	16 (6,6)	
Índice de gravedad de enfermedad de base McCabe-Jackson				0,21
Rápidamente fatal	5 (1,0)	2 (0,7)	3 (1,2)	
Últimamente fatal	54 (10,4)	23 (8,4)	31 (12,8)	
No-fatal	458 (88,6)	250 (90,9)	208 (86,0)	
Índice de co-morbilidad de Charlson	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-3)	0,32
Neutropenia previa	11 (2,1)	4 (1,5)	7 (2,9)	0,26
Cirugía durante el ingreso	284 (54,9)	156 (56,7)	128 (52,9)	0,38
Terapia inmunosupresora reciente (30 días antes de insertar catéter)	68 (13,2)	36 (13,1)	32 (13,2)	0,96
Transplante	32 (6,2)	17 (6,2)	15 (6,2)	0,99
Antibióticos en el mes previo a la retirada del catéter	356 (68,9)	197 (71,6)	159 (65,7)	0,15
Índice de máxima gravedad de sepsis alcanzado hasta retirada de catéter				0,46
Infección no sistémica	313 (60,5)	157 (57,1)	156 (64,5)	
Sepsis	113 (21,9)	65 (23,6)	48 (19,8)	
Sepsis grave	40 (7,7)	25 (9,1)	15 (6,2)	
Shock séptico	37 (7,2)	21 (7,6)	16 (6,6)	
Fallo multiorgánico	14 (2,7)	7 (2,5)	7 (2,9)	
Ingreso en UCI	388 (75,0)	204 (74,2)	184 (76,0)	0,63
Índice APACHE II (n = 342)	7,0 (5,0-10,0)	7,0 (5,0-11,0)	7,0 (4,2-10,0)	0,45
Hemocultivos sacados	201 (38,9)	121 (44,0)	80 (33,1)	0,01
Hemocultivos sacados tras retirada de catéter	55/517 (10,6)	35/275 (12,7)	20/242 (8,3)	0,10
Catéter retirado por sospecha de infección sistémica**	217 (42,0)	114 (41,5)	103 (42,6)	0,79
Días febriles en la semana posterior a la retirada***	0,29 (0,19-0,39)	0,37 (0,21-0,53)	0,20 (0,08-0,32)	0,22
Tratamiento antibiótico tras la retirada**	310 (59,9)	168 (61,1)	142 (58,7)	0,57
Días de tratamiento*	9,0 (5,0-13,0)	10,0 (6,0-14,0)	8,0 (4,7-12,2)	0,03
DDD*	9,0 (2,1-24,0)	10,8 (2,4-26,9)	7,5 (1,5-20,0)	0,03
DDD (niños excluidos, n= 380)*	14,8 (7,0-29,5)	17,5 (9,0-37,0)	12,0 (6,0-24,0)	0,003
Cambios en el tratamiento**	35 (6,8)	24 (8,7)	11 (4,5)	0,06
Efectos adversos relacionados**	18 (3,5)	13 (4,7)	5 (2,1)	0,10
Coste (€)*	145,4 (16,2-765,2)	222,3 (20,3-1.030,6)	109,1 (10,9-653,2)	0,05
Episodios de ICD tras la retirada**	13 (2,5)	9 (3,2)	4 (1,7)	0,09
Días de estancia hospitalaria*	26,0 (15,0-51,0)	28,0 (16,0-52,0)	25,5 (15,0-50,2)	0,45
Mortalidad al alta**	72 (13,9)	34 (12,4)	38 (15,7)	0,27

NOTA. \* Valores expresados como mediana (Rango Intercuartílico, RIQ, p25-p75) \*\* Valores expresados como n° (%) de pacientes \*\*\* Valores expresados como media (95% Intervalo de Confianza, IC). Abreviaturas: CVC, Catéter Venoso Central. DDDs, Dosis Diarias Definidas. ICD, Infección por *Clostridium difficile*.

##### **e) Impacto en carga de trabajo y costes**

Para poder determinar los gastos se procedió al cultivo de todas las puntas respetando la metodología del estudio. La incidencia de colonización de las puntas de catéter entre todas las muestras del estudio fue del 24,2% (207/855). Del total de las 207 muestras colonizadas, 55 fueron polimicrobianas (26,6%) y sólo el 21,7% se asociaron a episodios de BRC (45/207), que corresponde al 5,3% del total de puntas enviadas (45/855).

Se aislaron un total de 278 microorganismos, siendo los más frecuentes *S. epidermidis* (128/278, 46,0%) y otros Estafilococos coagulasa-negativos (37/278, 13,3%). Los microorganismos aislados se distribuyeron de la siguiente manera: Gram positivos 216/278 (77,7%), Gram negativos 37/278 (13,3%) y levaduras 25/278 (9,0%) (Tabla 20).

Tabla 20. Microorganismos aislados en los 207 catéteres con cultivo positivo

Etiología de la colonización de CVCs	Nº (%)
<b>Total</b>	<b>278</b>
<b>Gram +</b>	<b>216 (77,7)</b>
<i>S. epidermidis</i>	128 (46,1)
<i>Staphylococcus coagulasa-negativo</i>	37 (13,3)
<i>S. aureus</i>	17 (6,1)
Grupo viridans	12 (4,3)
<i>Corynebacterium</i> sp.	7 (2,5)
<i>E. faecalis</i>	7 (2,5)
<i>E. faecium</i>	4 (1,4)
<i>Micrococcus</i> sp.	2 (0,7)
<i>S. agalactiae</i>	1 (0,4)
<i>Streptomyces</i> sp.	1 (0,4)
<b>Gram -</b>	<b>37 (13,3)</b>
<i>P. aeruginosa</i>	10 (3,6)
<i>E. cloacae</i>	5 (1,8)
<i>K. pneumoniae</i>	5 (1,8)
<i>E. coli</i>	3 (1,1)
<i>S. marcescens</i>	3 (1,1)
<i>M. morganii</i>	3 (1,1)
<i>Neisseria</i> sp.	2 (0,7)
<i>A. xylosoxidans</i>	1 (0,4)
<i>E. aerogenes</i>	1 (0,4)
<i>B. catarrhalis</i>	1 (0,4)
<i>P. mirabilis</i>	1 (0,4)
<i>P. vulgaris</i>	1 (0,4)
<i>S. maltophilia</i>	1 (0,4)
<b>Hongos</b>	<b>25 (9,0)</b>
<i>C. albicans</i>	<b>12 (4,3)</b>
<i>C. parapsilosis</i>	7 (2,5)
<i>C. guilliermondii</i>	2 (0,7)
<i>C. krusei</i>	1 (0,4)
<i>C. tropicalis</i>	1 (0,4)
<i>A. fumigatus</i>	1 (0,4)
<i>A. flavus</i>	1 (0,4)

Respecto a las rutinas de randomización, los catéteres procesados por la rutina A (426) fueron positivos en 105 casos (24,6%) y se aislaron 137 microorganismos. En la rutina B, 98/429 (22,8%) puntas tuvieron que ser informadas tanto por aparición de hemocultivos positivos concomitantes como por petición clínica, con una positividad del 45,9% y 51 microorganismos aislados. Por tanto, el procedimiento de puntas por la rutina B significaría una reducción del 77% en el número total de

#### 4. IMPACTO DE DOS PAQUETES DE MEDIDAS

catéteres a procesar y una disminución del 63% en la identificación de los microorganismos.

Teniendo en cuenta que en el primer apartado del trabajo estimamos que el tiempo empleado en procesar las puntas de catéter es de 10 minutos (0,17 horas) en muestras positivas y 8 minutos (0,13 horas) en las negativas, el tiempo utilizado por los técnicos de laboratorio para el procesamiento de las muestras en ambos grupos sería de 65 horas en la rutina A y 15,5 horas en la rutina B (76,2% de reducción). Asimismo, considerando los precios de las placas de cultivo y de los paneles establecidos en el primer apartado, se produciría una reducción del 69% en costes de material de laboratorio (Tabla 21). Todo ello, conllevaría a un ahorro de gastos globales del 71,4% ([Fig. 31](#)).

**Tabla 21. Datos del ahorro en tiempo y material con la rutina B**

Grupo (n)	Gasto tiempo (horas)	Gasto sueldo (€)	Gasto material (€)	Gasto total (€)
Rutina A (426)	65	696	1.355	2.051
Rutina B (98)	15,5	166	420	586
<b>Ahorro</b>	<b>49,5 (76,1%)</b>	<b>530 (76,1%)</b>	<b>935 (69%)</b>	<b>1.465 (71,4%)</b>

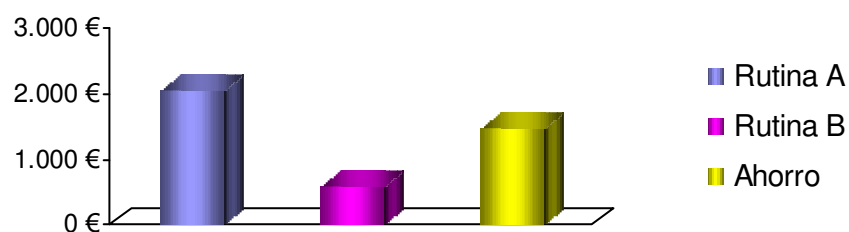


Figura 31. Ahorro global con la rutina B

### 4.3. DISCUSIÓN

Este estudio muestra que cultivar sólo aquellas puntas de catéter de pacientes con bacteriemia/fungemia confirmada en el laboratorio reduce significativamente la carga de trabajo en el laboratorio y el consumo de antimicrobianos sin afectar negativamente al pronóstico clínico.

Las recientes guías del IDSA [14] recomiendan que los cultivos de punta de catéter deberían ser procesados en caso de que el catéter sea retirado por sospecha de IRC y no de forma rutinaria (A-II). No obstante, como ya es sabido, hay una baja proporción de puntas que se envían al laboratorio de Microbiología asociadas a episodios de bacteriemia. En las mencionadas guías del IDSA, “el impacto clínico de cultivar e informar los catéteres colonizados de pacientes sin bacteriemia o fungemia” aparece como un “aspecto no resuelto”. Hasta el momento, no se conocen estudios prospectivos que hayan evaluado el impacto clínico de cultivar o no cultivar las puntas de catéter de pacientes no bacteriémicos o fungémicos.

#### 4. IMPACTO DE DOS PAQUETES DE MEDIDAS

En numerosos estudios, una elevada proporción de puntas de catéter enviadas para cultivo a los laboratorios de Microbiología tienden a ser negativas (70-80%). De entre las puntas que sí tienen cultivo positivo, sólo entre el 10% y el 20% se asocian con bacteriemia concomitante [19, 170, 171]. De forma global, únicamente el 5-10% de todas las puntas recibidas para cultivo son causa de BRC [172-174].

Además, las recientes guías del IDSA no hacen alusión al tratamiento de pacientes que sólo tienen colonizado el catéter. Sin embargo, hay excepciones como aquellos pacientes con crecimiento de *S. aureus* [157, 175, 176].

Sería apropiado especular, por tanto, que los cultivos de punta de catéter sean principalmente utilizados para determinar si son la fuente de infección en los pacientes con bacteriemia/fungemia y descartar otros posibles orígenes de episodios sépticos. Cooper et al. demostraron que los cultivos de punta de catéter no alteraban el manejo en el tratamiento de pacientes con catéteres tunelizados para hemodiálisis, por lo que sugerían que su uso rutinario debía ser abandonado, al menos en esta población [161]. Otro argumento por el cual se deberían cultivar sólo puntas de catéter de pacientes con sospecha de BRC es el papel que ejerce la información del cultivo antes de saber los resultados de los hemocultivos. En el primer objetivo del trabajo, se mostró que en el 82% de pacientes con BRC cuyas puntas de catéter llegan al laboratorio, ya se sabe que sus correspondientes hemocultivos son positivos, por lo que se proponía que las puntas de catéter que llegaran al laboratorio de Microbiología, se mantuvieran en refrigeración (hasta 6 días) y se cultivaran sólo cuando los hemocultivos de los pacientes fueran positivos.

#### *4. IMPACTO DE DOS PAQUETES DE MEDIDAS*

En este objetivo lo que demostramos fue que el grupo de pacientes sin bacteriemia/fungemia a los que no se les informó el cultivo de la punta de catéter, no tuvieron ninguna consecuencia clínica negativa. Y además, se percibió que informar sobre la colonización de la punta indujo al mayor uso, probablemente innecesario, de antibióticos, por lo que nuestra propuesta podría contribuir a una mejor administración de antibióticos. Actualmente, el papel de los Servicios de Microbiología y Farmacia sobre la administración de antibióticos reside, principalmente, en dar información [177]. Nuestro estudio demostró que no dar información innecesaria o confusa podría ser una forma de mejorar la administración de antibióticos. El punto número 7 de la campaña del CDC (Centers for Disease Control and Prevention) para prevenir la resistencia a antibióticos en los centros sanitarios establece “Tratar la infección, no la colonización o la contaminación” [178].

La carga de trabajo del laboratorio de Microbiología producida por los CVCs se estimó en un estudio llevado a cabo en Europa en el año 2000, donde los hospitales europeos cultivaban 21 puntas/1.000 ingresos, de las cuales el 23,7% eran positivas [170]. Nuestros datos muestran que si nuestra propuesta es aceptada, se estaría reduciendo en un 77% el número de catéteres a cultivar y un 63% el número de microorganismos que requerirían identificación.

Desde nuestro punto de vista, una de las limitaciones del estudio que encontramos es que la naturaleza no intervencionista del estudio requirió que algunos datos clínicos fueran obtenidos retrospectivamente para no interferir con el manejo clínico de los pacientes. Por otro lado, es un estudio uni-céntrico, aunque sería difícil

pensar que nuestras conclusiones no pudieran ser extrapoladas a otras instituciones.

Por último, a pesar de las recomendaciones de las guías del IDSA, hay una alta proporción de puntas de catéter que se siguen mandando para cultivo sin una indicación apropiada. Por esta razón, elaboramos un sub-análisis incluyendo sólo a pacientes cuyos catéteres fueron retirados por sospecha de infección sistémica y no pudimos encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (rutina A y B) respecto a las variables informadas.

Proponemos, por tanto, que en las próximas recomendaciones sobre el diagnóstico y manejo de CVCs incluyan que los laboratorios de Microbiología sólo cultiven rutinariamente puntas de catéter de pacientes con bacteriemia o fungemia. Las puntas de catéteres de pacientes que no tengan bacteriemia o fungemia presente a la llegada al laboratorio, podrán refrigerarse y cultivarse cuando fuera necesario.

Si nuestra recomendación de cultivar sólo aquellas puntas de catéter de pacientes bacteriémicos/fungémicos, sin petición específica del médico, fuera llevada a cabo, se produciría un considerable ahorro en costes asociados al laboratorio.



## PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTE ESTUDIO

- ❖ Póster en el 49<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (San Francisco, 12 a 15 de septiembre de 2009):  
*“Vascular Catheter Tips From Patients Without Bacteremia/Fungemia Should Not Be Cultured: A Prospective, Randomized Trial”*. A. Pérez-Parra, M. Guembe, P. Martín-Rabadán, P. Muñoz, A. Fernández-Cruz, M. Sanz García, E. Bouza.
- ❖ Artículo *“Vascular Catheter Tips Should not be Routinely Cultured in Patients without Positive Blood Cultures: A Prospective, Randomized Trial”*. A. Pérez-Parra, M. Guembe, P. Martín-Rabadán, P. Muñoz, A. Fernández-Cruz, E. Bouza. Pendiente de aceptación en la revista Journal of Hospital Infection.

## **5. RESPUESTA A LA 3ª PREGUNTA**

**EN EL ESTUDIO DE SOSPECHA DE BRC EN LA  
QUE SE PRETENDE CONSERVAR LA VÍA, ¿DE  
CUÁNTAS LUCES DEBE OBTENERSE  
SANGRE PARA CULTIVO EN CATÉTERES  
MULTI-LUCES?**

## **5. EN EL ESTUDIO DE SOSPECHA DE BRC EN LA QUE SE PRETENDE CONSERVAR LA VÍA, ¿DE CUÁNTAS LUCES DEBE OBTENERSE SANGRE PARA CULTIVO EN CATÉTERES MULTI-LUCES?**

Como se ha comentado en la introducción, el diagnóstico de la IRC puede ser llevado a cabo sin necesidad de retirar el catéter gracias a la comparación de u.f.c/mL (o de diferencia de tiempo de crecimiento) de la sangre obtenida por las distintas luces del catéter y la sangre obtenida por una vena periférica. A la hora de realizar un diagnóstico apropiado de BRC, el número de luces por las cuales debe obtenerse muestra en catéteres de varias luces aparece como un “aspecto no resuelto” en las recientes guías del IDSA para el Diagnóstico y Manejo de la IRC [14].

El objetivo de de este estudio fue evaluar el número de episodios probados de BRC que se perderían en el caso de que no se cultivase sangre extraída por alguna de las luces de los catéteres multi-luces.

### **5.1. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **5.1.1. Características del centro**

(Véase apdo. 3.1.1.)

### 5.1.2. Diseño del estudio

Se recopilaban retrospectivamente todos los episodios de BRC probados tanto por diferencial de tiempo como por diferencia de crecimiento del nº de colonias (lisis-centrifugación) desde el 1 de enero de 2003 hasta el 31 de mayo de 2009.

### 5.1.3. Obtención de datos

A través de la base de datos del Servicio de Microbiología, se seleccionaron los pacientes con BRC probada en los que los hemocultivos positivos obtenidos a través de vena periférica se compararon con los hemocultivos positivos obtenidos por cada una de las luces del catéter. Finalmente, seleccionamos para el estudio aquellos catéteres en los que la sangre había sido extraída por todas las luces disponibles y permeables, ya que es el procedimiento estándar en nuestra institución. Esto significa que de algunos CVCs de 3 luces sólo recibíamos muestras de 2 luces, debido a la obstrucción o no disponibilidad de la 3ª luz. Seguidamente, se procedió a rellenar un protocolo de estudio con características demográficas y microbiológicas (Anexo 5).

### 5.1.4. Obtención de muestras

(Véase el apdo. 1.6.1. b) y c))

### 5.1.5. Criterios de interpretación

Teniendo en cuenta las definiciones de BRC y los métodos diagnósticos indicados para detectarla que aparecen en las guías del IDSA [14], consideramos que para establecer que existe una BRC probada deben crecer los microorganismos de los

hemocultivos extraídos por una o varias luces del catéter al menos 2 horas antes que los de los hemocultivos extraídos por la vena periférica (diferencia de tiempo de positividad). O bien, el recuento de colonias crecidas por la sangre extraída de las luces debe ser 3 veces superior al recuento de colonias crecidas por la sangre de la vena periférica (lisis-centrifugación).

Esto indica que, con que una sola luz del catéter cumpla estos criterios, se puede afirmar que la BRC está probada. Por tanto, si no tomaran muestras por todas las luces del catéter podrían estar perdiéndose episodios verdaderos de BRC. Para comprobarlo, comparamos el rendimiento de los cultivos obtenidos por distintas luces y calculamos el impacto en el diagnóstico de BRC probada eliminando los resultados de los cultivos obtenidos por 1 ó 2 luces.

#### 5.1.6 Aleatorización de las muestras

Una vez seleccionados los episodios, los separamos en dos grupos (catéteres de 2 ó 3 luces) en función del número de luces de las que se tenían datos. Con el objetivo de eliminar 1 luz (en los catéteres de 2 luces) o 1-2 luces (en los catéteres de 3 luces) se randomizaron por el programa estadístico EPIDAT 3.1 que asigna tratamiento a los sujetos, que en este caso sería la eliminación de la 1ª o 2ª luz en el grupo de catéteres de 2 luces y la eliminación de la 1ª, 2ª ó 3ª luz en los de 3 luces (Fig. 32). Con ello, determinamos cuántos episodios de BRC se perderían si sólo se hubiera elegido tomar muestra de una sola luz en los catéteres de 2 luces o de 1 -2 luces en los de 3 luces.

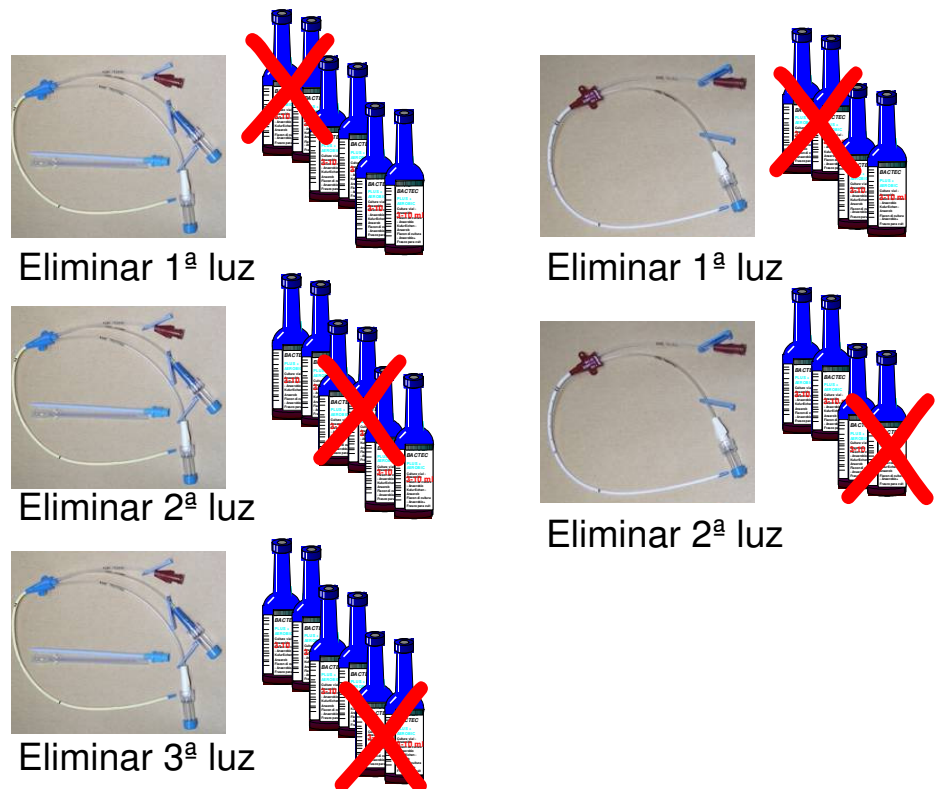


Figura 32. Randomización de las luces

### 5.1.7. Análisis de datos

La randomización de las luces para ser eliminadas se realizó por el programa EPIDAT 3.1. Por tanto, en los catéteres de 2 luces se seleccionó el cultivo de una luz para determinar cuántos episodios de BRC se perderían y en los catéteres de 3 luces se eliminaron tanto 1 como 2 luces. Se calcularon los IC 95% exactos binomiales de los observados y esperados y se contrastó con el test de comparación de proporciones. Se rechazó la hipótesis nula con  $p < 0,05$ .

## 5.2. RESULTADOS

### 5.2.1. Tamaño muestral

Durante el periodo de estudio se encontraron en la base de datos 320 episodios de BRC probada, correspondientes a 287 pacientes. De todos ellos, se excluyeron 149 episodios debido a que los hemocultivos no fueron obtenidos por todas las luces disponibles o porque el paciente tenía un catéter de 1 sólo luz (Port-A-Cath, Hickman, etc). Finalmente, fueron seleccionados para el análisis los 171 episodios restantes correspondientes a 154 pacientes.

### 5.2.2. Características de la población estudiada

La media de edad de los 154 pacientes incluidos en el estudio fue de 58,1 años y el sexo masculino fue significativamente mayoritario (60,2%).

La mayor parte de los pacientes pertenecieron a Servicios de oncología y cirugía, seguidos de las UCIs tanto de adultos como pediátricas (Tabla 22).

Las muestras que correspondieron al grupo de catéteres de 2 y 3 luces fueron 112 y 59, respectivamente.

Todos los diagnósticos se realizaron por la técnica de diferencial de tiempo excepto 27 de ellas, que se hicieron por lisis-centrifugación. Esto es debido a que en nuestra institución, la lisis-centrifugación fue sustituida por el diferencial de tiempo, aproximadamente en el año 2007, ya que ambas técnicas demostraron ser igual de eficaces [103].

**Tabla 22. Características demográficas de los 154 pacientes incluidos**

Variable	Pacientes (154)
Edad, media de años (DE)	58,1 (21,3)
Sexo masculino	103 (60,2%)
Servicio hospitalario	
Cirugía	60
Oncología	28
UCI	24
M. Digestiva	14
E. Infecciosas	12
Otro	16
Enfermedad de base	
Tumor	70
VIH	16
TOS	10
TMO	7
Otro	51
Mortalidad	39% (60/154)

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos, VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana, TOS: Transplante de Órgano Sólido, TMO:

Transplante de Médula Ósea, DE: Desviación Estándar.

### 5.2.3. Especies aisladas

La mayoría de microorganismos causantes de BRC fueron cocos Gram positivos, principalmente *S. epidermidis* (43%), seguidos de los bacilos Gram negativos y las levaduras (Tabla 23). Hubo un total de 19 y 2 episodios causados por 2 y 3 microorganismos distintos respectivamente.



Tabla 23. Microorganismos aislados en 171 episodios de BRC

Microorganismo	Nº (%)
<b>Gram +</b>	<b>135 (70)</b>
<i>S. epidermidis</i>	83 (43)
SCN	31 (16)
<i>E. faecalis</i>	7 (3,6)
SAMR	8 (4,1)
SAMS	4 (2,1)
<i>E. faecium</i>	1 (0,5)
<i>L. monocytogenes</i>	1 (0,5)
<b>Gram -</b>	<b>36 (18,6)</b>
<i>K. pneumoniae</i>	6 (3,1)
<i>E. cloacae</i>	6 (3,1)
<i>P. aeruginosa</i>	4 (2,1)
<i>E. coli</i>	3 (1,5)
<i>K. oxytoca</i>	2 (1)
<i>S. maltophilia</i>	2 (1)
<i>E. aerogenes</i>	2 (1)
<i>S. marcescens</i>	2 (1)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (1)
<i>M. morgani</i>	1 (0,5)
<i>E. agglomerans</i>	1 (0,5)
<i>P. mirabilis</i>	1 (0,5)
<i>C. koseri</i>	1 (0,5)
<i>C. freundii</i>	1 (0,5)
<i>P. oryzae</i>	1 (0,5)
<i>B. fragilis</i>	1 (0,5)
<b>Levaduras</b>	<b>22 (11,4)</b>
<i>C. albicans</i>	11 (5,7)
<i>C. parapsilosis</i>	7 (3,6)
<i>C. guilliermondii</i>	2 (1)
<i>C. glabrata</i>	2 (1)
<b>TOTAL</b>	<b>193</b>

#### 5.2.4. Catéteres de dos luces

Se analizaron 112 episodios de BRC probadas en pacientes cuyos catéteres sólo tenían 2 luces disponibles o permeables (43 Hickman de 2 luces y 69 CVCs de 3 luces con una luz no permeable). De los 112 episodios, 51 correspondieron a aquellos que tenían ambas luces relacionadas (45,5%). Los 61 casos restantes

(54,5%) tuvieron únicamente una luz relacionada con la infección (Tabla 24). Al randomizar una de las luces y eliminar su resultado, se estarían perdiendo 42 episodios (37,5%) (Tabla 25).

#### 5.2.5. Catéteres de tres luces

En este grupo se analizaron 59 episodios de BRC, donde una sólo luz fue la causa de la infección en el 47,4% de los episodios (28/59), 2 luces en el 17% (10/59) y 3 luces en el 35,6% (21/59) (Tabla 24).

Al eliminar aleatoriamente la información del resultado del cultivo de 2 luces, se habrían perdido el 47,5% de los episodios y si se hubiera eliminado la información del cultivo de una luz, entonces se habrían perdido el 25,4% de los episodios (Tabla 25).

**Tabla 24. Datos basales de catéteres de 2 y 3 luces**

Variable	Catéteres de 2 luces (112)	Catéteres de 3 luces (59)
Nº de episodios		
Con 1 luz causante de infección	61 (54,5%) 95%CI 44,8-64,1	28 (47,5%) 95%CI 33,9-61,1
Con 2 luces causantes de infección	51 (45,5%) 95%CI 35,9-55,2	10 (17,0%) 95%CI 6,5-27,4
Con 3 luces causantes de infección		21 (35,6%) 95%CI 22,5-48,7

**Tabla 25. Datos tras la randomización de catéteres de 2 y 3 luces**

Variable	Catéteres de 2 luces (%)	Catéteres de 3 luces (%)
Nº de episodios esperados	(112)	(59)
Al eliminar 1 luz	70 (62,5) 95%CI 53,1-71,9 *p<0,001	44 (74,6) 95% CI 62,6-86,5 *p=0,001
Al eliminar 2 luces		31 (52,5) 95% CI 39,0-66,1 *p<0,001

\* Frente a los observados

### 5.3. DISCUSIÓN

De acuerdo con nuestros datos, cuando se obtienen hemocultivos por las luces del catéter para confirmar la BRC con procedimientos conservadores, éstos deberían ser extraídos por todas y cada una de las luces del catéter. Si esto no se realiza así, se perderían un importante número de casos.

El diagnóstico conservador de la BRC sin la retirada del catéter es posible cuando se comparan los resultados de hemocultivos obtenidos por las luces del catéter y los obtenidos por la vena periférica. Tanto la técnica de lisis-centrifugación como el diferencial de tiempo han demostrado ser fiables con altos índices de sensibilidad y especificidad en pacientes neutropénicos y no-neutropénicos [97, 103, 107, 179-181].

Sin embargo, en catéteres con más de una luz, generalmente no hay signos clínicos que sean capaces de orientar cuál de las luces es sospechosa de causar infección y

ser candidata al cultivo [182]. A pesar del hecho de que algunos autores sugieren que la luz medial [183] o que las luces por las que se administra la nutrición parenteral tienen más probabilidad de estar colonizadas [182], no siempre está bien documentado qué luz está destinada a qué propósito, por tanto es difícil confirmar estas afirmaciones.

Además, la cuestión de si los hemocultivos deben ser obtenidos por todas las luces del catéter no se ha establecido claramente en la literatura y continúa siendo definido como un “aspecto no resuelto” en las recientes guías del IDSA para la Práctica Clínica en el Diagnóstico y Manejo de las IRC [14]. Cultivar varias luces es, indudablemente, más costoso en tiempo y dinero y podría contribuir a la adquisición de anemia hospitalaria, pero nuestros datos sugieren, sin embargo, que no cultivar 1 ó 2 luces tiene un índice intolerablemente alto de fallo en la evaluación de la BRC por los métodos diagnósticos conservadores.

Robbinson mostró en una serie retrospectiva de 33 pacientes pediátricos oncológicos con catéteres de varias luces, que los cultivos obtenidos simultáneamente por distintas luces ocurrieron en 13 casos (32%). La sensibilidad estimada de un cultivo extraído por una única luz fue del 84% [182]. Dobbins *et al.* [184] vieron que de los 25 CVCs causantes de BRC tuvieron colonizadas significativamente 1, 2 ó 3 luces en un 40%, 40% y 20%, respectivamente y cultivar aleatoriamente una sola luz en CVCs causantes de BRC tuvo un 60% de probabilidad de detectar colonización significativa. No obstante, la principal limitación de este estudio fue la necesidad de retirar el catéter debido a que el diagnóstico se relaizaba por cepillado endoluminal y técnica semicuantitativa de Maki.

A pesar de que nuestro estudio es retrospectivo, hemos recogido el mayor número de casos e incluido todos los tipos catéteres que llegaron al laboratorio de Microbiología en nuestra institución.

Cuando se trata de detectar la presencia de BRC, eliminar la obtención de hemocultivos por una o más luces se asocia con un elevado índice de falsos negativos.

## **PUBLICACIONES CIENTÍFICAS DERIVADAS DE ESTE ESTUDIO**

- ❖ Artículo *“How Many Lumens to Culture in the Conservative Diagnosis of Catheter-Related Bloodstream Infections?”* M. Guembe, M. Rodríguez-Créixems, C. Sánchez-Carrillo, A. Pérez-Parra, P. Martín-Rabadán, E. Bouza. Aceptado para su publicación en la revista Clinical Infectious Disease.

## **6. CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

Nuestros resultados nos permiten plantear las siguientes conclusiones:

- 1- Un 51,8% de todas las puntas de catéteres que son enviadas a Microbiología pertenecen a pacientes sin sospecha clínica de sepsis.
- 2- De las puntas de catéteres recibidas, el 24,2%-25,1% están colonizadas y sólo en el 5,3%-7,1% existe bacteriemia asociada.
- 3- Del conjunto de pacientes con BRC, un 82% tienen hemocultivos positivos cuando la punta del catéter es recibida en el laboratorio de Microbiología.
- 4- No existe pérdida de significación del cultivo ni de carga microbiana tras refrigerar las puntas de catéter al menos durante 6 días.
- 5- Del conjunto de puntas de catéteres refrigeradas, es preciso rescatar para cultivo un 25,4%.
- 6- En pacientes sin bacteriemia, la información del resultado del cultivo de la punta de catéter no tuvo un efecto negativo en la mortalidad, morbilidad y estancia hospitalaria.
- 7- No informar la positividad de catéteres en pacientes no bacteriémicos redujo el uso de antibióticos innecesarios en dicha población.



8- Calculamos que la reducción en la carga de trabajo obtenida por la aplicación de esta nueva rutina de procesamiento de catéteres endovasculares estaría entre el 74,6% y el 77%.

9- El ahorro en gastos globales de laboratorio tras la introducción de esta nueva rutina estaría entre el 64,4% y el 71,4%.

10- A la hora de estudiar con hemocultivos diferenciales la sospecha de BRC, es preciso obtener sangre de todas y cada una de las luces. El prescindir de una o dos luces produce pérdidas diagnósticas entre el 25,4% y el 47,5%.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Touquet S, Martin P, Poisson DM, Bercault N, Fleury C, Gueveler C. [Comparison of polyurethane and polyethylene for central venous catheter in intensive care units]. *Agressologie*. 1992;33 Spec No 3:140-2.
- [2] Soufir L, Timsit JF, Mahe C, Carlet J, Regnier B, Chevret S. Attributable morbidity and mortality of catheter-related septicemia in critically ill patients: a matched, risk-adjusted, cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999 Jun;20(6):396-401.
- [3] Rello J, Ochagavia A, Sabanes E, Roque M, Mariscal D, Reynaga E, et al. Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Sep;162(3 Pt 1):1027-30.
- [4] Meyers. Intravenous catheterization. *Am J Nursing*. 1945;45:930-1.
- [5] Forssmann. Die sondierung des rechten herzsens. *Clin Wochenschrift*. 1929;8:2085-7.
- [6] Broviac JW, Cole JJ, Scribner BH. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation. *Surg Gynecol Obstet*. 1973 Apr;136(4):602-6.
- [7] Hickman RO, Buckner CD, Clift RA, Sanders JE, Stewart P, Thomas ED. A modified right atrial catheter for access to the

venous system in marrow transplant recipients. *Surg Gynecol Obstet.* 1979 Jun;148(6):871-5.

[8] Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 1970 Aug 27;283(9):447-51.

[9] Almirall J, Gonzalez J, Rello J, Campistol JM, Montoliu J, Puig de la Bellacasa J, et al. Infection of hemodialysis catheters: incidence and mechanisms. *Am J Nephrol.* 1989;9(6):454-9.

[10] Cairo MS, Spooner S, Sowden L, Bennetts GA, Towne B, Hodder F. Long-term use of indwelling multipurpose silastic catheters in pediatric cancer patients treated with aggressive chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1986 May;4(5):784-8.

[11] Dahlberg PJ, Yutuc WR, Newcomer KL. Subclavian hemodialysis catheter infections. *Am J Kidney Dis.* 1986 May;7(5):421-7.

[12] Darbyshire PJ, Weightman NC, Speller DC. Problems associated with indwelling central venous catheters. *Arch Dis Child.* 1985 Feb;60(2):129-34.

[13] Hilton E, Haslett TM, Borenstein MT, Tucci V, Isenberg HD, Singer C. Central catheter infections: single- versus triple-lumen catheters. Influence of guide wires on infection rates

when used for replacement of catheters. *Am J Med.* 1988 Apr;84(4):667-72.

[14] Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America a. *Clin Infect Dis.* 2009 Jun 2.

[15] Sherertz RJ, Ely EW, Westbrook DM, Gledhill KS, Streed SA, Kiger B, et al. Education of physicians-in-training can decrease the risk for vascular catheter infection. *Ann Intern Med.* 2000 Apr 18;132(8):641-8.

[16] Cooper GL, Schiller AL, Hopkins CC. Possible role of capillary action in pathogenesis of experimental catheter-associated dermal tunnel infections. *J Clin Microbiol.* 1988 Jan;26(1):8-12.

[17] Bjornson HS, Colley R, Bower RH, Duty VP, Schwartz-Fulton JT, Fischer JE. Association between microorganism growth at the catheter insertion site and colonization of the catheter in patients receiving total parenteral nutrition. *Surgery.* 1982 Oct;92(4):720-7.

[18] Mermel LA, McCormick RD, Springman SR, Maki DG. The pathogenesis and epidemiology of catheter-related infection with pulmonary artery Swan-Ganz catheters: a

prospective study utilizing molecular subtyping. *Am J Med.* 1991 Sep 16;91(3B):197S-205S.

[19] Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med.* 2004 Jan;30(1):62-7.

[20] Bouza E, Burillo A, Munoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *J Chemother.* 2001 Nov;13 Spec No 1(1):224-33.

[21] Sitges-Serra A, Linares J, Perez JL, Jaurrieta E, Lorente L. A randomized trial on the effect of tubing changes on hub contamination and catheter sepsis during parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1985 May-Jun;9(3):322-5.

[22] Linares J, Sitges-Serra A, Garau J, Perez JL, Martin R. Pathogenesis of catheter sepsis: a prospective study with quantitative and semiquantitative cultures of catheter hub and segments. *J Clin Microbiol.* 1985 Mar;21(3):357-60.

[23] Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis.* 1993 Aug;168(2):400-7.

[24] Marrie TJ, Costerton JW. Scanning and transmission electron microscopy of in situ bacterial colonization of

intravenous and intraarterial catheters. J Clin Microbiol. 1984 May;19(5):687-93.

[25] Maki DG. Infections associated with intravascular lines. Current Clinical Topics in Infectious Diseases New York: Mac Graw Hill Book Company. 1982:309-63.

[26] Pascual. Surface hydrophobicity and opsonic requirements of coagulase-negative staphylococci in suspension and adhering to a polymer substratum. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1988;7((2)):161-6.

[27] Pascual. Modulation of adherence of coagulase-negative staphylococci to Teflon catheters in vitro. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1986;5((5)):512-22.

[28] Vaudaux P, Pittet D, Haeberli A, Huggler E, Nydegger UE, Lew DP, et al. Host factors selectively increase staphylococcal adherence on inserted catheters: a role for fibronectin and fibrinogen or fibrin. J Infect Dis. 1989 Nov;160(5):865-75.

[29] Gotz F. Colonization of medical devices by coagulase-negative staphylococci. . Infections associated with indwelling medical devices 3rd ed Washington DC: American Society for Microbiology. 2000:55-88.

[30] Signas C, Raucci G, Jonsson K, Lindgren PE, Anantharamaiah GM, Hook M, et al. Nucleotide sequence of the gene for a fibronectin-binding protein from Staphylococcus

aureus: use of this peptide sequence in the synthesis of biologically active peptides. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989 Jan;86(2):699-703.

[31] Ishak MA, Groschel DH, Mandell GL, Wenzel RP. Association of slime with pathogenicity of coagulase-negative staphylococci causing nosocomial septicemia. J Clin Microbiol. 1985 Dec;22(6):1025-9.

[32] Mack D, Fischer W, Krokotsch A, Leopold K, Hartmann R, Egge H, et al. The intercellular adhesin involved in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* is a linear beta-1,6-linked glucosaminoglycan: purification and structural analysis. J Bacteriol. 1996 Jan;178(1):175-83.

[33] Cramton SE, Gerke C, Schnell NF, Nichols WW, Gotz F. The intercellular adhesion (ica) locus is present in *Staphylococcus aureus* and is required for biofilm formation. Infect Immun. 1999 Oct;67(10):5427-33.

[34] Vandecasteele SJ, Peetermans WE, R RM, Rijnders BJ, Van Eldere J. Reliability of the ica, aap and atlE genes in the discrimination between invasive, colonizing and contaminant *Staphylococcus epidermidis* isolates in the diagnosis of catheter-related infections. Clin Microbiol Infect. 2003 Feb;9(2):114-9.

[35] Hardman AM, Stewart GS, Williams P. Quorum sensing and the cell-cell communication dependent regulation of gene



expression in pathogenic and non-pathogenic bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 1998 Nov;74(4):199-210.

[36] Stickler DJ, Morris NS, McLean RJ, Fuqua C. Biofilms on indwelling urethral catheters produce quorum-sensing signal molecules in situ and in vitro. *Appl Environ Microbiol*. 1998 Sep;64(9):3486-90.

[37] Safdar N, Kluger DM, Maki DG. A review of risk factors for catheter-related bloodstream infection caused by percutaneously inserted, noncuffed central venous catheters: implications for preventive strategies. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Nov;81(6):466-79.

[38] Darouiche RO, Raad, II, Heard SO, Thornby JI, Wenker OC, Gabrielli A, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan 7;340(1):1-8.

[39] Mahieu LM, De Muynck AO, Ieven MM, De Dooy JJ, Goossens HJ, Van Reempts PJ. Risk factors for central vascular catheter-associated bloodstream infections among patients in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2001 Jun;48(2):108-16.

[40] McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2003 Mar 20;348(12):1123-33.

- [41] Gowardman JR, Montgomery C, Thirlwell S, Shewan J, Idema A, Larsen PD, et al. Central venous catheter-related bloodstream infections: an analysis of incidence and risk factors in a cohort of 400 patients. *Intensive Care Med.* 1998 Oct;24(10):1034-9.
- [42] Armstrong CW, Mayhall CG, Miller KB, Newsome HH, Jr., Sugerman HJ, Dalton HP, et al. Prospective study of catheter replacement and other risk factors for infection of hyperalimentation catheters. *J Infect Dis.* 1986 Nov;154(5):808-16.
- [43] Polderman KH, Girbes AR. Central venous catheter use. Part 2: infectious complications. *Intensive Care Med.* 2002 Jan;28(1):18-28.
- [44] Goetz AM, Wagener MM, Miller JM, Muder RR. Risk of infection due to central venous catheters: effect of site of placement and catheter type. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998 Nov;19(11):842-5.
- [45] Heard SO, Wagle M, Vijayakumar E, McLean S, Brueggemann A, Napolitano LM, et al. Influence of triple-lumen central venous catheters coated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on the incidence of catheter-related bacteremia. *Arch Intern Med.* 1998 Jan 12;158(1):81-7.
- [46] Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous

catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001 Aug 8;286(6):700-7.

[47] Richet H, Hubert B, Nitemberg G, Andreumont A, Buu-Hoi A, Ourbak P, et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol*. 1990 Nov;28(11):2520-5.

[48] Pittet D. Current understanding. In: Program and abstract of the 32 nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1992.

[49] Ma TY, Yoshinaka R, Banaag A, Johnson B, Davis S, Berman SM. Total parenteral nutrition via multilumen catheters does not increase the risk of catheter-related sepsis: a randomized, prospective study. *Clin Infect Dis*. 1998 Sep;27(3):500-3.

[50] Farkas JC, Liu N, Bleriot JP, Chevret S, Goldstein FW, Carlet J. Single- versus triple-lumen central catheter-related sepsis: a prospective randomized study in a critically ill population. *Am J Med*. 1992 Sep;93(3):277-82.

[51] Clark-Christoff N, Watters VA, Sparks W, Snyder P, Grant JP. Use of triple-lumen subclavian catheters for administration of total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1992 Sep-Oct;16(5):403-7.

- [52] Dezfulian C, Lavelle J, Nallamothu BK, Kaufman SR, Saint S. Rates of infection for single-lumen versus multilumen central venous catheters: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2003 Sep;31(9):2385-90.
- [53] Bach A, Bohrer H, Geiss HK. Safety of a guidewire technique for replacement of pulmonary artery catheters. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992 Dec;6(6):711-4.
- [54] Cobb DK, High KP, Sawyer RG, Sable CA, Adams RB, Lindley DA, et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med*. 1992 Oct 8;327(15):1062-8.
- [55] Eyer S, Brummitt C, Crossley K, Siegel R, Cerra F. Catheter-related sepsis: prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med*. 1990 Oct;18(10):1073-9.
- [56] Kealey GP, Chang P, Heinle J, Rosenquist MD, Lewis RW, 2nd. Prospective comparison of two management strategies of central venous catheters in burn patients. *J Trauma*. 1995 Mar;38(3):344-9.
- [57] Michel LA, Bradpiece HA, Randour P, Pouthier F. Safety of central venous catheter change over guidewire for suspected catheter-related sepsis. A prospective randomized trial. *Int Surg*. 1988 Jul-Sep;73(3):180-6.

- [58] Powell C. Risk of infection accompanying the use of single-lumen vs double-lumen subclavian catheters: a prospective randomized study. *J Parenter Enteral Nutr.* 1988;12((2)):127-9.
- [59] Savage AP, Picard M, Hopkins CC, Malt RA. Complications and survival of multilumen central venous catheters used for total parenteral nutrition. *Br J Surg.* 1993 Oct;80(10):1287-90.
- [60] Snyder RH, Archer FJ, Endy T, Allen TW, Condon B, Kaiser J, et al. Catheter infection. A comparison of two catheter maintenance techniques. *Ann Surg.* 1988 Nov;208(5):651-3.
- [61] Tacconelli E, Tumbarello M, Pittiruti M, Leone F, Lucia MB, Cauda R, et al. Central venous catheter-related sepsis in a cohort of 366 hospitalised patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1997 Mar;16(3):203-9.
- [62] Cook D, Randolph A, Kernerman P, Cupido C, King D, Soukup C, et al. Central venous catheter replacement strategies: a systematic review of the literature. *Crit Care Med.* 1997 Aug;25(8):1417-24.
- [63] Raad, II, Hohn DC, Gilbreath BJ, Suleiman N, Hill LA, Bruso PA, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1994 Apr;15(4 Pt 1):231-8.

- [64] O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Dec;23(12):759-69.
- [65] Garland JS, Alex CP, Mueller CD, Otten D, Shivpuri C, Harris MC, et al. A randomized trial comparing povidone-iodine to a chlorhexidine gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics*. 2001 Jun;107(6):1431-6.
- [66] Humar A, Ostromecki A, Direnfeld J, Marshall JC, Lazar N, Houston PC, et al. Prospective randomized trial of 10% povidone-iodine versus 0.5% tincture of chlorhexidine as cutaneous antisepsis for prevention of central venous catheter infection. *Clin Infect Dis*. 2000 Oct;31(4):1001-7.
- [67] Maki DG, Ringer M. Risk factors for infusion-related phlebitis with small peripheral venous catheters. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 1991 May 15;114(10):845-54.
- [68] Mimos O, Pieroni L, Lawrence C, Edouard A, Costa Y, Samii K, et al. Prospective, randomized trial of two antiseptic solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1996 Nov;24(11):1818-23.
- [69] Jarvis WR. Nosocomial outbreaks: the Centers for Disease Control's Hospital Infections Program experience,

1980-1990. Epidemiology Branch, Hospital Infections Program.

Am J Med. 1991 Sep 16;91(3B):101S-6S.

[70] Mackel DC, Maki DG, Anderson RL, Rhame FS, Bennett JV. Nationwide epidemic of septicemia caused by contaminated intravenous products: mechanisms of intrinsic contamination. J Clin Microbiol. 1975 Dec;2(6):486-97.

[71] Ena J, Cercenado E, Martinez D, Bouza E. Cross-sectional epidemiology of phlebitis and catheter-related infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992 Jan;13(1):15-20.

[72] Gil RT, Kruse JA, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Triple- vs single-lumen central venous catheters. A prospective study in a critically ill population. Arch Intern Med. 1989 May;149(5):1139-43.

[73] McCarthy MC, Shives JK, Robison RJ, Broadie TA. Prospective evaluation of single and triple lumen catheters in total parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1987 May-Jun;11(3):259-62.

[74] Lederle FA, Parenti CM, Berskow LC, Ellingson KJ. The idle intravenous catheter. Ann Intern Med. 1992 May 1;116(9):737-8.

[75] Ryan JA, Jr., Abel RM, Abbott WM, Hopkins CC, Chesney TM, Colley R, et al. Catheter complications in total

parenteral nutrition. A prospective study of 200 consecutive patients. *N Engl J Med.* 1974 Apr 4;290(14):757-61.

[76] Blackett RL, Bakran A, Bradley JA, Halsall A, Hill GL, McMahon MJ. A prospective study of subclavian vein catheters used exclusively for the purpose of intravenous feeding. *Br J Surg.* 1978 Jun;65(6):393-5.

[77] Sitges-Serra A, Puig P, Linares J, Perez JL, Farrero N, Jaurrieta E, et al. Hub colonization as the initial step in an outbreak of catheter-related sepsis due to coagulase negative staphylococci during parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1984 Nov-Dec;8(6):668-72.

[78] Zufferey J, Rime B, Francioli P, Bille J. Simple method for rapid diagnosis of catheter-associated infection by direct acridine orange staining of catheter tips. *J Clin Microbiol.* 1988 Feb;26(2):175-7.

[79] Cercenado E, Ena J, Rodriguez-Creixems M, Romero I, Bouza E. A conservative procedure for the diagnosis of catheter-related infections. *Arch Intern Med.* 1990 Jul;150(7):1417-20.

[80] Flynn PM, Shenep JL, Barrett FF. Differential quantitation with a commercial blood culture tube for diagnosis of catheter-related infection. *J Clin Microbiol.* 1988 May;26(5):1045-6.



- [81] Blot F, Nitenberg G, Brun-Buisson C. New tools in diagnosing catheter-related infections. *Support Care Cancer*. 2000 Jul;8(4):287-92.
- [82] Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, Tancrede C, Leclercq B, Laplanche A, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol*. 1998 Jan;36(1):105-9.
- [83] Sitges-Serra A, Linares J. Limitations of semiquantitative method for catheter culture. *J Clin Microbiol*. 1988 May;26(5):1074-6.
- [84] Bouza E, Munoz P, Burillo A, Lopez-Rodriguez J, Fernandez-Perez C, Perez MJ, et al. The challenge of anticipating catheter tip colonization in major heart surgery patients in the intensive care unit: are surface cultures useful? *Crit Care Med*. 2005 Sep;33(9):1953-60.
- [85] Guidet B, Nicola I, Barakett V, Gabillet JM, Snoey E, Petit JC, et al. Skin versus hub cultures to predict colonization and infection of central venous catheter in intensive care patients. *Infection*. 1994 Jan-Feb;22(1):43-8.
- [86] Fortun J, Perez-Molina JA, Asensio A, Calderon C, Casado JL, Mir N, et al. Semiquantitative culture of subcutaneous segment for conservative diagnosis of intravascular catheter-related infection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2000 Jul-Aug;24(4):210-4.

- [87] Raad, II, Hanna HA, Darouiche RO. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections: is it necessary to culture the subcutaneous catheter segment? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001 Aug;20(8):566-8.
- [88] Liñares. Rapid diagnosis of catheter related sepsis in total parenteral nutrition. *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New York):American Society for Microbiology*. 1987.
- [89] Leon M, Garcia M, Herranz MA, Gonzalez V, Martinez A, Castillo F, et al. [Diagnostic value of Gram staining of pericatheter skin and the connection in the prediction of intravascular-catheter-related bacteremia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998 May;16(5):214-8.
- [90] Rushforth JA, Hoy CM, Kite P, Puntis JW. Rapid diagnosis of central venous catheter sepsis. *Lancet*. 1993 Aug 14;342(8868):402-3.
- [91] Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, McMahon MJ. Rapid diagnosis of central-venous-catheter-related bloodstream infection without catheter removal. *Lancet*. 1999 Oct 30;354(9189):1504-7.
- [92] Fan ST, Teoh-Chan CH, Lau KF. Evaluation of central venous catheter sepsis by differential quantitative blood culture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989 Feb;8(2):142-4.

- [93] Douard MC, Arlet G, Leverger G, Paulien R, Waintrop C, Clementi E, et al. Quantitative blood cultures for diagnosis and management of catheter-related sepsis in pediatric hematology and oncology patients. *Intensive Care Med.* 1991;17(1):30-5.
- [94] Quilici N, Audibert G, Conroy MC, Bollaert PE, Guillemin F, Welfringer P, et al. Differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis in intensive care units. *Clin Infect Dis.* 1997 Nov;25(5):1066-70.
- [95] Collignon PJ, Munro R. Laboratory diagnosis of intravascular catheter associated sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989 Sep;8(9):807-14.
- [96] Wing EJ, Norden CW, Shadduck RK, Winkelstein A. Use of quantitative bacteriologic techniques to diagnose catheter-related sepsis. *Arch Intern Med.* 1979 Apr;139(4):482-3.
- [97] Chatzinikolaou I, Hanna H, Hachem R, Alakech B, Tarrand J, Raad I. Differential quantitative blood cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections associated with short- and long-term catheters: a prospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004 Nov;50(3):167-72.
- [98] Chatzinikolaou I, Hanna H, Darouiche R, Samonis G, Tarrand J, Raad I. Prospective study of the value of quantitative culture of organisms from blood collected through central venous catheters in differentiating between contamination and bloodstream infection. *J Clin Microbiol.* 2006 May;44(5):1834-5.

- [99] Bong JJ, Kite P, Ammori BJ, Wilcox MH, McMahon MJ. The use of a rapid in situ test in the detection of central venous catheter-related bloodstream infection: a prospective study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003 Mar-Apr;27(2):146-50.
- [100] Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, Adal KA, Strain BA, Farr BM. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 1997 Apr;35(4):928-36.
- [101] Collignon PJ, Soni N, Pearson IY, Woods WP, Munro R, Sorrell TC. Is semiquantitative culture of central vein catheter tips useful in the diagnosis of catheter-associated bacteremia? *J Clin Microbiol.* 1986 Oct;24(4):532-5.
- [102] Roncoroni AJ, Pereyra JC, Valentini R. [Usefulness of blood cultures from central venous catheters in the diagnosis of infection of the catheter tip]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1991 Aug-Sep;9(7):416-9.
- [103] Bouza E, Alvarado N, Alcala L, Perez MJ, Rincon C, Munoz P. A randomized and prospective study of 3 procedures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection without catheter withdrawal. *Clin Infect Dis.* 2007 Mar 15;44(6):820-6.
- [104] Rogers MS, Oppenheim BA. The use of continuous monitoring blood culture systems in the diagnosis of catheter related sepsis. *J Clin Pathol.* 1998 Aug;51(8):635-7.

- [105] Malgrange VB, Escande MC, Theobald S. Validity of earlier positivity of central venous blood cultures in comparison with peripheral blood cultures for diagnosing catheter-related bacteremia in cancer patients. *J Clin Microbiol.* 2001 Jan;39(1):274-8.
- [106] Kite P, Dobbins BM, Wilcox MH, Fawley WN, Kindon AJ, Thomas D, et al. Evaluation of a novel endoluminal brush method for in situ diagnosis of catheter related sepsis. *J Clin Pathol.* 1997 Apr;50(4):278-82.
- [107] Catton JA, Dobbins BM, Kite P, Wood JM, Eastwood K, Sugden S, et al. In situ diagnosis of intravascular catheter-related bloodstream infection: a comparison of quantitative culture, differential time to positivity, and endoluminal brushing. *Crit Care Med.* 2005 Apr;33(4):787-91.
- [108] Maki DG, Jarrett F, Sarafin HW. A semiquantitative culture method for identification of catheter-related infection in the burn patient. *J Surg Res.* 1977 May;22(5):513-20.
- [109] Cleri DJ, Corrado ML, Seligman SJ. Quantitative culture of intravenous catheters and other intravascular inserts. *J Infect Dis.* 1980 Jun;141(6):781-6.
- [110] Brun-Buisson C, Abrouk F, Legrand P, Huet Y, Larabi S, Rapin M. Diagnosis of central venous catheter-related sepsis. Critical level of quantitative tip cultures. *Arch Intern Med.* 1987 May;147(5):873-7.

- [111] Sherertz RJ, Raad, II, Belani A, Koo LC, Rand KH, Pickett DL, et al. Three-year experience with sonicated vascular catheter cultures in a clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol.* 1990 Jan;28(1):76-82.
- [112] Goldmann DA, Pier GB. Pathogenesis of infections related to intravascular catheterization. *Clin Microbiol Rev.* 1993 Apr;6(2):176-92.
- [113] Linares J, Dominguez MA, Martin R. Current laboratory techniques in the diagnosis of catheter-related infections. *Nutrition.* 1997 Apr;13(4 Suppl):10S-4S.
- [114] Leon. Infección Relacionada con el Catéter y otros dispositivos intravasculares. *Revista Clínica Española.* 1994:853-61.
- [115] Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet.* 1998 Mar 21;351(9106):893-8.
- [116] Sitges-Serra A, Girvent M. Catheter-related bloodstream infections. *World J Surg.* 1999 Jun;23(6):589-95.
- [117] Crump JA, Collignon PJ. Intravascular catheter-associated infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000 Jan;19(1):1-8.
- [118] Capdevila JA. Diagnóstico y tratamiento de las sepsis por catéter. *Med Clin (Barc).* 1991;97:506-10.

- [119] Kristinsson KG, Burnett IA, Spencer RC. Evaluation of three methods for culturing long intravascular catheters. *J Hosp Infect.* 1989 Oct;14(3):183-91.
- [120] Liñares. Quantitative blood cultures for catheter-associated infections. *J Clin Microbiol.* 1990;28((6)):1487-8.
- [121] Brun Buisson C, Rauss A, Legrand P. Semiquantitative culture of catheter tips. *J Clin Microbiol.* 1987 Jul;25(7):1343-4.
- [122] Raad, II, Sabbagh MF, Rand KH, Sherertz RJ. Quantitative tip culture methods and the diagnosis of central venous catheter-related infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1992 Jan;15(1):13-20.
- [123] Sherertz RJ, Heard SO, Raad, II. Diagnosis of triple-lumen catheter infection: comparison of roll plate, sonication, and flushing methodologies. *J Clin Microbiol.* 1997 Mar;35(3):641-6.
- [124] Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Sanchez-Conde M, Perez MJ, Muñoz P, et al. A prospective, randomized, and comparative study of 3 different methods for the diagnosis of intravascular catheter colonization. *Clin Infect Dis.* 2005 Apr 15;40(8):1096-100.
- [125] Kelly M, Wciorka LR, McConico S, Peterson LR. Sonicated vascular catheter tip cultures. Quantitative association with catheter-related sepsis and the non-utility of an

adjuvant cytocentrifuge Gram stain. *Am J Clin Pathol.* 1996 Feb;105(2):210-5.

[126] Sitges-Serra A, Linares J. Tunnels do not protect against venous-catheter-related sepsis. *Lancet.* 1984 Feb 25;1(8374):459-60.

[127] Rello J, Coll P, Net A, Prats G. Evaluation of different catheter parts for identification of pulmonary artery catheter colonisation. *Scand J Infect Dis.* 1991;23(5):655-6.

[128] Collignon P, Chan R, Munro R. Rapid diagnosis of intravascular catheter-related sepsis. *Arch Intern Med.* 1987 Sep;147(9):1609-12.

[129] Cooper GL, Hopkins CC. Rapid diagnosis of intravascular catheter-associated infection by direct Gram staining of catheter segments. *N Engl J Med.* 1985 May 2;312(18):1142-7.

[130] Coutlee F, Lemieux C, Paradis JF. Value of direct catheter staining in the diagnosis of intravascular-catheter-related infection. *J Clin Microbiol.* 1988 Jun;26(6):1088-90.

[131] Bouza E, Alvarado N, Alcalá L, Muñoz P, Rabadan PM, Rodríguez-Creixems M. An instant procedure to demonstrate catheter-tip colonization may help clinicians. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006 Nov;56(3):255-60.

[132] Aygun G, Yasar H, Yilmaz M, Karasahin K, Dikmen Y, Polat E, et al. The value of Gram staining of catheter segments



for rapid detection of peripheral venous catheter infections.

Diagn Microbiol Infect Dis. 2006 Mar;54(3):165-7.

[133] Raad, II, Darouiche RO, Hachem R, Abi-Said D, Safar H, Darnule T, et al. Antimicrobial durability and rare ultrastructural colonization of indwelling central catheters coated with minocycline and rifampin. Crit Care Med. 1998 Feb;26(2):219-24.

[134] Aldea-Mansilla C, Garcia de Viedma D, Cercenado E, Martin-Rabadan P, Marin M, Bouza E. Comparison of phenotypic with genotypic procedures for confirmation of coagulase-negative Staphylococcus catheter-related bloodstream infections. J Clin Microbiol. 2006 Oct;44(10):3529-32.

[135] Dominguez MA, de Lencastre H, Linares J, Tomasz A. Spread and maintenance of a dominant methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) clone during an outbreak of MRSA disease in a Spanish hospital. J Clin Microbiol. 1994 Sep;32(9):2081-7.

[136] Bingen E, Barc MC, Brahimi N, Vilmer E, Beaufils F. Randomly amplified polymorphic DNA analysis provides rapid differentiation of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcus bacteremia isolates in pediatric hospital. J Clin Microbiol. 1995 Jun;33(6):1657-9.

- [137] Garcia de Viedma D, Martin Rabadan P, Diaz M, Cercenado E, Bouza E. Heterogeneous antimicrobial resistance patterns in polyclonal populations of coagulase-negative staphylococci isolated from catheters. *J Clin Microbiol.* 2000 Apr;38(4):1359-63.
- [138] Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad, II, O'Grady N, Harris JS, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs.* 2001 May-Jun;24(3):180-205.
- [139] Raad I. Management of intravascular catheter-related infections. *J Antimicrob Chemother.* 2000 Mar;45(3):267-70.
- [140] Waghorn DJ. Intravascular device-associated systemic infections: a 2 year analysis of cases in a district general hospital. *J Hosp Infect.* 1994 Oct;28(2):91-101.
- [141] Dugdale DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med.* 1990 Aug;89(2):137-41.
- [142] Rosen AB, Fowler VG, Jr., Corey GR, Downs SM, Biddle AK, Li J, et al. Cost-effectiveness of transesophageal echocardiography to determine the duration of therapy for intravascular catheter-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Ann Intern Med.* 1999 May 18;130(10):810-20.
- [143] Lewis JA, LaFrance R, Bower RH. Treatment of an infected silicone right atrial catheter with combined fibrinolytic

and antibiotic therapy: case report and review of the literature.

JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1989 Jan-Feb;13(1):92-8.

[144] Raad I, Narro J, Khan A, Tarrand J, Vartivarian S, Bodey GP. Serious complications of vascular catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1992 Aug;11(8):675-82.

[145] Power J, Wing EJ, Talamo TS, Stanko R. Fatal bacterial endocarditis as a complication of permanent indwelling catheters. Report of two cases. Am J Med. 1986 Jul;81(1):166-8.

[146] Capdevila JA, Segarra A, Planes AM, Ramirez-Arellano M, Pahissa A, Piera L, et al. Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. Nephrol Dial Transplant. 1993;8(3):231-4.

[147] Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, Beliah M, Bernier JJ. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1988 Mar-Apr;12(2):185-9.

[148] Benoit JL, Carandang G, Sitrin M, Arnow PM. Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. Clin Infect Dis. 1995 Nov;21(5):1286-8.

[149] Dannenberg C, Bierbach U, Rothe A, Beer J, Korholz D. Ethanol-lock technique in the treatment of bloodstream

infections in pediatric oncology patients with broviac catheter. J Pediatr Hematol Oncol. 2003 Aug;25(8):616-21.

[150] Waalhaeuser. Praxis der sterilisation desinfektion, konservierung. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 1995.

[151] Zaas AK, Song X, Tucker P, Perl TM. Risk factors for development of vancomycin-resistant enterococcal bloodstream infection in patients with cancer who are colonized with vancomycin-resistant enterococci. Clin Infect Dis. 2002 Nov 15;35(10):1139-46.

[152] Fridkin SK, Hageman J, McDougal LK, Mohammed J, Jarvis WR, Perl TM, et al. Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001. Clin Infect Dis. 2003 Feb 15;36(4):429-39.

[153] Lautenbach E, LaRosa LA, Marr AM, Nachamkin I, Bilker WB, Fishman NO. Changes in the prevalence of vancomycin-resistant enterococci in response to antimicrobial formulary interventions: impact of progressive restrictions on use of vancomycin and third-generation cephalosporins. Clin Infect Dis. 2003 Feb 15;36(4):440-6.

[154] O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, Heard SO, Maki DG, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease

Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 2002 Aug 9;51(RR-10):1-29.

[155] Bouza E, Munoz P, Lopez-Rodriguez J, Jesus Perez M, Rincon C, Martin Rabadan P, et al. A needleless closed system device (CLAVE) protects from intravascular catheter tip and hub colonization: a prospective randomized study. J Hosp Infect. 2003 Aug;54(4):279-87.

[156] Darouiche RO, Berger DH, Khardori N, Robertson CS, Wall MJ, Jr., Metzler MH, et al. Comparison of antimicrobial impregnation with tunneling of long-term central venous catheters: a randomized controlled trial. Ann Surg. 2005 Aug;242(2):193-200.

[157] Ekkelenkamp MB, van der Bruggen T, van de Vijver DA, Wolfs TF, Bonten MJ. Bacteremic complications of intravascular catheters colonized with *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2008 Jan 1;46(1):114-8.

[158] Park KH, Kim SH, Song EH, Jang EY, Lee EJ, Chong YP, et al. Development of bacteraemia or fungaemia after removal of colonized central venous catheters in patients with negative concomitant blood cultures. Clin Microbiol Infect. 2009 Sep 11.

[159] Pérez-Parra. Is *Candida* Colonization of Central Vascular Catheters in Non-Candidemic Patients an Indication for Antifungals? Intensive Care Med. 2009; 35:(707-12).

- [160] Widmer AF, Nettleman M, Flint K, Wenzel RP. The clinical impact of culturing central venous catheters. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1992 Jun;152(6):1299-302.
- [161] Cooper ET, Cohen RM, Berns JS, Kornfield ZN, Trerotola SO. Impact of tip culture on the management of infected tunneled hemodialysis catheters. *J Vasc Interv Radiol.* 2007 Oct;18(10):1227-31.
- [162] Rello J, Valles J, Fontanals D, Jubert P, Segura F. Antimicrobial use in patients with positive intravascular catheter cultures: a six-month prospective survey in a teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1996 Oct;17(10):668-9.
- [163] Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. *Infect Immun.* 1982 Jul;37(1):318-26.
- [164] Pascual A, Garcia I, Ramirez de Arellano E, Perea EJ. Activity of sparfloxacin on *Staphylococcus epidermidis* attached to plastic catheters. *J Antimicrob Chemother.* 1995 Aug;36(2):425-30.
- [165] O'Grady NP, Gerberding JL, Weinstein RA, Masur H. Patient safety and the science of prevention: the time for implementing the Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections is now. *Crit Care Med.* 2003 Jan;31(1):291-2.

- [166] Bussey-Jones J, Genao I. Impact of culture on health care. *J Natl Med Assoc.* 2003 Aug;95(8):732-5.
- [167] Raad I, Davis S, Khan A, Tarrand J, Elting L, Bodey GP. Impact of central venous catheter removal on the recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992 Apr;13(4):215-21.
- [168] Verger Garau G. Catéteres intravenosose infecciosos. *Med Clin (Barc).* 1989;93:26-8.
- [169] Rello J. Infecciones asociadas a catéteres intravasculares  
*Med Clin (Barc).* 1989;93:26-8.
- [170] Bouza E, San Juan R, Munoz P, Pascau J, Voss A, Desco M. A European perspective on intravascular catheter-related infections: report on the microbiology workload, aetiology and antimicrobial susceptibility (ESGNI-005 Study). *Clin Microbiol Infect.* 2004 Sep;10(9):838-42.
- [171] Garcia-Teresa MA, Casado-Flores J, Delgado Dominguez MA, Roqueta-Mas J, Cambra-Lasaosa F, Concha-Torre A, et al. Infectious complications of percutaneous central venous catheterization in pediatric patients: a Spanish multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007 Mar;33(3):466-76.
- [172] Safdar N, Maki DG. Risk of catheter-related bloodstream infection with peripherally inserted central venous catheters used in hospitalized patients. *Chest.* 2005 Aug;128(2):489-95.

- [173] Trautner BW, Darouiche RO. Catheter-associated infections: pathogenesis affects prevention. *Arch Intern Med*. 2004 Apr 26;164(8):842-50.
- [174] Darouiche RO. Device-associated infections: a macroproblem that starts with microadherence. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 1;33(9):1567-72.
- [175] Ruhe JJ, Menon A. Clinical significance of isolated *Staphylococcus aureus* central venous catheter tip cultures. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Sep;12(9):933-6.
- [176] Zafar U, Riederer K, Khatib R, Szpunar S, Sharma M. Relevance of isolating *Staphylococcus aureus* from intravascular catheters without positive blood culture. *J Hosp Infect*. 2009 Feb;71(2):193-5.
- [177] Bruce J, Mackenzie FM, Cookson B, Mollison J, van der Meer JW, Krcmery V, et al. Antibiotic stewardship and consumption: findings from a pan-European hospital study. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Aug 12.
- [178] Cosgrove SE, Patel A, Song X, Miller RE, Speck K, Banowetz A, et al. Impact of different methods of feedback to clinicians after postprescription antimicrobial review based on the Centers For Disease Control and Prevention's 12 Steps to Prevent Antimicrobial Resistance Among Hospitalized Adults. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007 Jun;28(6):641-6.



- [179] Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet*. 1999 Sep 25;354(9184):1071-7.
- [180] Bouza E, Burillo A, Munoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2002 May;8(5):265-74.
- [181] Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med*. 2004 Jan 6;140(1):18-25.
- [182] Robinson JL. Sensitivity of a blood culture drawn through a single lumen of a multilumen, long-term, indwelling, central venous catheter in pediatric oncology patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002 Jan;24(1):72-4.
- [183] Sirvent JM, Vidaur L, Garcia M, Ortiz P, de Batlle J, Motje M, et al. Colonization of the medial lumen is a risk factor for catheter-related bloodstream infection. *Intensive Care Med*. 2006 Sep;32(9):1404-8.
- [184] Dobbins BM, Catton JA, Kite P, McMahon MJ, Wilcox MH. Each lumen is a potential source of central venous catheter-related bloodstream infection. *Crit Care Med*. 2003 Jun;31(6):1688-90.

## **8. ANEXOS**

## 8. ANEXOS

### ANEXO 1. Aleatorización refrigeración CVCs

N	Grupo	Nº Mx
1	Refrigeración 24 horas	
2	Refrigeración 7 días	
3	Refrigeración 7 días	
4	Refrigeración 24 horas	
5	Refrigeración 7 días	
6	Refrigeración 7 días	
7	Refrigeración 24 horas	
8	Refrigeración 24 horas	
9	Refrigeración 24 horas	
10	Refrigeración 24 horas	
11	Refrigeración 24 horas	
12	Refrigeración 24 horas	
13	Refrigeración 24 horas	
14	Refrigeración 7 días	
15	Refrigeración 24 horas	
16	Refrigeración 7 días	
17	Refrigeración 24 horas	
18	Refrigeración 7 días	
19	Refrigeración 24 horas	
20	Refrigeración 7 días	
21	Refrigeración 24 horas	
22	Refrigeración 7 días	
23	Refrigeración 24 horas	
24	Refrigeración 7 días	
25	Refrigeración 7 días	
26	Refrigeración 7 días	
27	Refrigeración 7 días	
28	Refrigeración 7 días	
29	Refrigeración 7 días	
30	Refrigeración 7 días	
31	Refrigeración 24 horas	
32	Refrigeración 24 horas	
33	Refrigeración 7 días	
34	Refrigeración 24 horas	
35	Refrigeración 7 días	
36	Refrigeración 7 días	
37	Refrigeración 7 días	
38	Refrigeración 24 horas	
39	Refrigeración 24 horas	
40	Refrigeración 24 horas	
41	Refrigeración 24 horas	
42	Refrigeración 7 días	
43	Refrigeración 7 días	
44	Refrigeración 7 días	

**ANEXO 2: Protocolo de recogida de datos 1**

**PROTOCOLO ESTUDIO PROSPECTIVO Y COMPARATIVO DEL  
IMPACTO DE DOS PAQUETES DE MEDIDAS EN EL DIAGNÓSTICO  
MICROBIOLÓGICO DE LA COLONIZACIÓN DE CATÉTERES  
VASCULARES.**

**DATOS DEL PACIENTE**

- 1.- Nº DE PROTOCOLO  Nº DE PACIENTE
- 2.- GRUPO DE ALEATORIZACIÓN      1. INFORMAR   2. NO INFORMAR
- 3.- NOMBRE Y APELLIDO DEL PACIENTE:
- 4.- No. HISTORIA:
- 5.- FECHA INGRESO:  /  /
- 6.- FECHA DEL ALTA:  /  /
- 8.- MOTIVO DEL ALTA   
     1. Curación  
     2. Muerte  
     3. Otros  
     4. Desconocido
- 9.- FECHA DE NACIMIENTO:  /  /
- 10.- SEXO       1. MASCULINO      2. FEMENINO
- 11.-SERVICIO HOSPITALARIO ABREVIADO \_\_\_\_\_   
     1. Planta médica  
     2. Planta quirúrgica  
     3. UCI especificar (UCP/UVI/REA/SANGRANTES)  
     4. Pediatría (no UCI)  
     5. Otras (especificar) \_\_\_\_\_
12. SERVICIO HOSPITALARIO:

**DATOS DEL CATETER****13.-FECHA**

Fecha actual:

Fecha inserción:

Fecha de retirada:

**14.-TIPO DE CATETER**

1. Catéter venoso central
2. Catéter venoso periférico
3. Catéter arterial
4. Catéter Swan-Ganz
5. Catéter venoso central insertado periféricamente
6. Otros.

**15.- CVC TUNELIZADO: 1.SI 2.NO 3. NO SABE****16.- CVC RECUBIERTO DE ANTIBIOTICOS: 1.SI 2.NO 3. NO SABE****17.- CATETER DE VARIAS LUCES: 1.SI 2.NO 3. NO SABE****18.- Nº DE LUCES****19.- LUGAR DE INSERCIÓN**

- 1.- Vena Yugular
- 2.- Vena Subclavia
- 3.- Vena Femoral
- 4.- Miembro Superior
- 5.- Miembro Inferior
- 6.- Otros \_\_\_\_\_

**20.- TIPO DE MATERIAL DEL CATÉTER**

- |                           |                 |
|---------------------------|-----------------|
| 1.- Poliuretano           | 4.- Polietileno |
| 2.- Teflón                | 5.- Silicona    |
| 3.- Cloruro de Polivinilo | 6.- Otros _____ |

**21.- NUTRICIÓN PARENTERAL 1. SI 2. NO 3. NO SABE****22.- TRATAMIENTO ATB EN EL MES PREVIO A LA RETIRADA DEL CATÉTER**

1. SI 2. NO 3. NO SABE

**23.- MOTIVO RETIRO DEL CATÉTER**

- |                             |            |
|-----------------------------|------------|
| 1. Fin de uso               | 4. Otros   |
| 2. Obstrucción o malfunción | 5. No sabe |
| 3. Sospecha de infección    |            |

**DATOS CLÍNICOS****Breve descripción de la situación clínica.**

**24. Índice Ponderado de Comorbilidad (Charlson)** (marque todas las que sean aplicables).

Asigne un punto por cada uno	Sí	No	Asigne dos puntos por cada uno	Sí	No
Infarto de miocardio			Hemiplejia		
Insuficiencia cardíaca congestiva			Nefropatía moderada/ grave		
Enfermedad vascular periférica			Diabetes con repercusión orgánica		
Enfermedad cerebrovascular			Cualquier tumor		
Demencia			Leucemia		
Enfermedad pulmonar crónica			Linfoma		
Colagenosis					
Enfermedad ulcerosa					
Hepatopatía leve					
Diabetes					
Asigne 3 puntos por cada uno	Sí	No	Asigne 6 puntos por cada uno	Sí	No
Hepatopatía moderada/ grave			Tumor metastásico		
			SIDA		

**Puntuación total de comorbilidad** (expresada como puntos totales):

**Otros:**

- 1-Malnutrición: 1-SI 2-NO 3-ND
- 2-HTA: 1-SI 2-NO 3-ND
- 3-Obesidad: 1-SI 2-NO 3-ND
- 4-Hipercolesterolemia: 1-SI 2-NO 3-ND
- 5-Tto. Inmunosupresor: 1-SI 2-NO 3-ND

6-Trasplantado: 1-SI 2-NO 3-ND \_\_\_\_\_

7-Neutropénico: 1-SI 2-NO 3-ND \_\_\_\_\_

8-Cirugía en este ingreso: 1-SI 2-NO 3-ND \_\_\_\_\_

Tipo de cirugía

25. Grupo de McCabe y Jackson (situación basal previa al ingreso)

1. Rápidamente fatal (se espera que fallezca antes de dos meses).
2. Últimamente fatal (se espera que fallezca entre dos meses y dos años).
3. No fatal (no se espera que fallezca antes de cuatro años).

26. Gravedad Máxima de la enfermedad hasta el momento de la retirada del catéter

1. No infección.
2. Sepsis.
3. Sepsis grave.
4. Shock séptico.
5. Fallo multiorgánico.

En este apartado debe reseñar la máxima gravedad alcanzada a lo largo de todo el episodio de infección asociada a catéter, en el caso de que ésta exista.

GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD
<p>* <u>SEPSIS</u>: Respuesta sistémica manifestada por dos o más de las siguientes condiciones a consecuencia de una infección. a) Temperatura <math>&gt;38^{\circ}\text{C}</math> o <math>&lt;36^{\circ}\text{C}</math>; b) Frecuencia cardíaca <math>&gt;90</math> lpm; c) Frecuencia respiratoria <math>&gt;20</math> respiraciones/ min o <math>\text{PaCO}_2 &lt;32</math> mm Hg, d) Más de 12000 leucocitos/ <math>\text{mm}^3</math>, <math>&lt;4,000</math> /<math>\text{mm}^3</math>, o <math>&gt;10\%</math> de células inmaduras (cayados).</p> <p>* <u>SEPSIS GRAVE</u>: Sepsis asociada con disfunción de órganos, hipoperfusión o hipotensión. Hipoperfusión e hipotensión pueden incluir, pero no se limitan a: acidosis láctica, oliguria, o una alteración aguda en el estado mental.</p> <p>* <u>SHOCK SÉPTICO</u>: Sepsis con hipotensión a pesar de aporte de líquidos adecuado, junto con alteraciones de la perfusión que pueden incluir pero no se limitan a: acidosis láctica, oliguria, o una alteración aguda en el estado mental. Los pacientes tratados con fármacos inotropos o vasopresores pueden no estar hipotensos en el momento en que se miden las alteraciones en la perfusión.</p> <p>* <u>FALLO MULTIORGÁNICO</u>: Fallo de tres o más sistemas orgánicos durante un período de al menos 24 horas, como consecuencia de la bacteriemia.</p>

27.- Hospitalización en UCI    1.SI    2.NO    ☐

28.- Fecha de hospitalización     /  /

29.- Score APACHE II al ingreso en la unidad

A	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
T <sup>p</sup>	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
Presión arterial media	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecuencia cardíaca	>180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria	>50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		
FI02>=0.5 A-AdO2	>500	350-499	200-349		<200				
FI02<0.5 PaO2					>70	61-70		55-60	<55
pH sanguíneo	>7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Na+	>180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K+	>7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Creatininemia *	>3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito	>60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitosis	>40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1

\*Puntaje doble en Insuficiencia Renal Aguda

<b>A</b>	<b>Total de puntos en la tabla</b>	
<b>B</b>	<b>Edad</b> ≤44 años    1 punto 45- 54 años 2 puntos 55- 64 años 3 puntos 65- 74 años 5 puntos 75 ≥ años    6 puntos	
<b>C</b>	<b><i>Si existe concomitantemente Fallo Multiorgánico o Inmunocompromiso, agregar:</i></b> .Paciente no quirúrgico o sometido a intervención quirúrgica de urgencias: 5 puntos .Paciente de cirugía electiva: 2 puntos <b>INMUNOCOMPROMISO.</b> Paciente en el cual existe un riesgo aumentado de adquirir infección como consecuencia de presentar una anormalidad (adquirida o congénita) en el sistema inmune: Si el paciente recibe ≥ 5mg/d de esteroides, si el paciente es VIH+, si el paciente es receptor de transplante de órgano sólido o MO, si ha recibido tto. Con drogas inmunosupresoras al menos 30 días previos a la sospecha de NAV	
<b>A+B+C</b>	<b>TOTAL DE PUNTOS Score Apache:</b>	



30.-TOXINA *C. difficile*

REFERENTE A DIARREA POR <i>C. difficile</i>	
1: No presentó diarrea	
2: Sí se solicitó y la búsqueda de toxina de <i>C. difficile</i> fue -	
3: Sí se solicitó y la búsqueda de toxina de <i>C. difficile</i> fue +	
<b>31.-PARÁMETROS EVOLUTIVOS MÁS IMPORTANTES (a rellenar al alta o exitus del enfermo)</b>	

## Tratamiento recibido desde la retirada del catéter

Fármaco	Vía	Días

Días con ATB recibidos desde la retirada del catéter

1. SI 2. NO

DDD's totales de ATB recibidos desde la retirada del catéter

Cambio de ATB en los 5 días siguientes de la retirada del catéter

1. SI 2. NO

DDD's totales de ATB recibidos desde la retirada del catéter

Coste en Euros de los ATB s

Días febriles desde la retirada del catéter hasta el alta &gt; 38°C

1. SI 2. NO

Efectos adversos debido a la utilización de antibióticos

1. SI 2. NO

### ANEXO 3: Protocolo de recogida de datos de punta de catéter, hemocultivos y heces

#### PROTOCOLO ESTUDIO PROSPECTIVO Y COMPARATIVO DEL IMPACTO DE DOS PAQUETES DE MEDIDAS EN EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA COLONIZACIÓN DE CATÉTERES VASCULARES.

##### DATOS DEL CULTIVO PUNTA DE CATETER

1.- Nº DE CVC

2.- NOMBRE Y APELLIDO DEL PACIENTE:

TIPO DE CULTIVO	No. MUESTRA	FECHA	RESULTADO	MICROORGANISMOS

**ANEXO 4: Aleatorización grupos Informar/No informar**

N	Grupo	Nº Historia	Fecha	Nº Mx
1	No informar			
2	Informar			
3	Informar			
4	No informar			
5	Informar			
6	Informar			
7	No informar			
8	No informar			
9	No informar			
10	No informar			
11	No informar			
12	Informar			
13	No informar			
14	Informar			
15	No informar			
16	Informar			
17	No informar			
18	Informar			
19	No informar			
20	Informar			
21	No informar			

**ANEXO 5. Protocolo de recogida de datos 2****PROTOCOLO CLÍNICO PACIENTE CON BRC****DATOS DEL PACIENTE**

INICIALES DEL PACIENTE:

FECHA NACIMIENTO:

SEXO:

1. Masculino
2. Femenino

No. HISTORIA:

SERVICIO

CAMA

1. Oncología
2. UCI adultos
3. UCI neonatología
4. UCI pediatría
5. Cirugía
6. Hematología
7. Hospitalización VIH
8. M. Digestivo
9. Otros

ENFERMEDAD DE BASE:

- |              |                    |
|--------------|--------------------|
| 1. Neoplasia | 4. VIH             |
| 2. TOS       | 5. Otros           |
| 3. TMO       | 6. VIH + neoplasia |

**COMENTARIOS ADICIONALES**

TIPO DE MUESTRA: 

1. Hemocultivos Diferenciales de Tiempo
2. Lisis-Centrifugación

TIPO DE CATÉTER: 

1. Hickman
2. CVC
3. Otro

NÚMERO DE LUCES: NÚMERO DE LUCES POSITIVAS: NÚMERO DE LUCES RELACIONADAS CON INFECCIÓN: FECHA DE PROCESAMIENTO MUESTRA:  /  / 

Nº LUZ	TIPO DE VÍA	Nº MUESTRA	RESULTADO 1. Pos 2. Neg	FECHA SOSPECHA	TIEMPO POSITIVIDAD (Mínimo)	MICROORGANISMO
1º						
2º						
3º						

LUZ ELEGIDA 1º: LUZ ELEGIDA 2º: 

¿POSITIVA?

¿POSITIVA?

1. Sí
2. No

1. Sí
2. No

¿PÉRDIDA BRC?

¿PÉRDIDA BRC?

1. Sí
2. No

1. Sí
2. No